

№ 1 (38) лютий 2015 р. 15 000 примірників Передплатний індекс 37639

# 

## Кардіологія

## **Ревматологія**

Кардіохірургія



Академик НАМН Украины **Георгий Дзяк** 

Почему диагноз ТЭЛА впервые чаще ставят патологоанатомы, а не клиницисты?

Читайте на сторінці 20

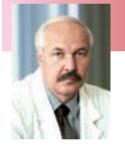


Доктор медицинских наук, профессор Олег Сычев

Итоги года

2014 год в аритмологии

Читайте на сторінці 26



Доктор медицинских наук, профессор Михаил Лутай

Клиническое значение отложения жировой ткани в миокарде. Случай липоматозной гипертрофии правого желудочка

Читайте на сторінці 27



Доктор медицинских наук, профессор Олег Яременко

> Ревматология-2014: украинский и международный ракурс

Читайте на сторінці **73** 



Доктор медицинских наук, профессор Александр Дядык

Лечение системной красной волчанки: достижения, проблемы

Читайте на сторінці **75** 





## **Ранній** та надійний

контроль АТ порівняно з валсартаном <sup>1</sup>

24-годинний

контроль АТ<sup>2</sup>

Більше пацієнтів досягають

цільового АТ 3,4



egapbí

азилсартан медоксоміл

Усвідом необхідність

1. Sica D, et al., Comparison of the Novel Angiotensin II Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil vs Valsartan by Ambulatory Blood Pressure Monitoring, J Clin Hypertens 2011;13:467–472, 2, White WB, Effects of the Angiotensin Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil Versus Olmesartan and Valsartan on Ambulatory and Clinic Blood Pressure in Patients With Stages 1 and 2 Hypertension, et al. Hypertension 2011;57:413–420. 3. Sica D, et al., Comparison of the Novel Angiotensin II Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil vs Valsartan by Ambulatory Blood Pressure Monitoring, J Clin Hypertens 2011;13:467–472. 4. Bönner G. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-convertingen zyme inhibitor ramipril. J Hum Hypertens. 2013 Aug;27(8):479–86.

Діюча речовина: azilsartan medoxomil. Лікарська форма: таблетки. Фармакотерапевтична група: антагоністи ангіотензину II прямої дії. Показання: лікування есенціальної гіпертензії у дорослих. Побічні реакції: запаморочення, діарея, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові. Фармакологічні властивості: Фармакодинаміка. Азилсартан медоксоміл перетворюється на активну молекулу азилсартану, яка виступає селективним агоністом ефектів ангіотензину II за рахунок блокади рецепторів АТ,. Фармакокінетика: біодоступність азилсартану медоксомілу 60%. Максимальна концентрація азилсартану у плазмі (С<sub>так.</sub>) досягається через 1,5–3 години. Їжа не впливає на біодоступність азилсартану. Період напіввиведення становить близько 11 годин. Відпускається: за рецептом. Р.п. МОЗ України: №UA/13312/01/01, №A/13312/01/02, №UA/13312/01/03 від 12.11.13. Виробник: Такуав Ірландія Лтд, Ірландія.

Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

TOB «Такеда Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55-Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua



Склад. 1 капсула містить альфакальцидолу 0,25 мкг, 0,5 мкг або 1 мкг; допоміжні речовини. Лікарська форма. Капсули м'які. Фармакотерапевтична група. Вітаміни. Препарати вітаміну D та його аналогів. Альфакальцидол. Код АТС А11С СОЗ. Показання. Постменопаузальний остеопороз; остеопороз, пов'язаний з лікуванням глюкокортикоїдами; розм'якшення кісток у літньому віці (остеомаляція); для значного зниження частоти падіння серед людей літнього віку; при гіпопаратиреозі або гіпофосфатемічному рахіті/остеомаляції, як додаткова терапія; захворювання, що супроводжуються порушенням 1-альфа-гідроксилювання у нирках, що зумовлюють порушення метаболізму вітаміну D. Побічні реакції. Пперкальціємія, гіперкальціємія, гіперкальціўрія, втомлюваність, шлунково-кишкові розлади, сухість у роті, помірні болі у м'язах, кістках, суглобах, втрата ваги, головний біль, спрага, реакції гіперчутливості та ін. Фармакологічні властивості. Альфа ДЗ-Тева є високоефективним активним метаболітом вітаміну D3, що регулює обмін кальцію та фосфору. Умови зберігати у недоступному для дітей місці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробники. Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд., Ізраїль; Р.П. Шерер ГмбХ і Ко. КГ., Німеччина. Р.П. МОЗ України: № ПА/9309/01/01, UA/9309/01/03, UA/9309/01/03 від 27.12.2013.

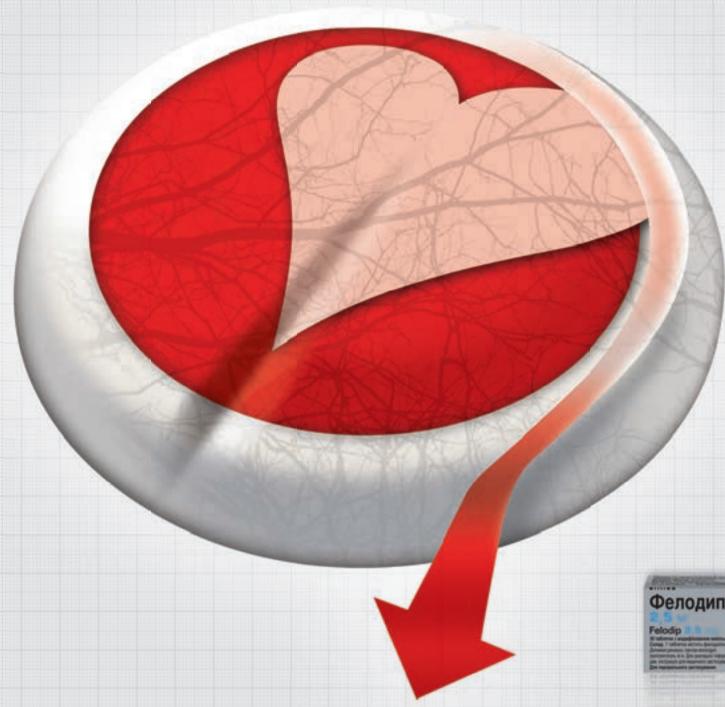
Інформація про лікарські засоби. Характеристики та лікувальні властивості лікарських засобів. Повна інформація про застосування препаратів та повний перелік побічних реакцій містяться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики або для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Затверджено до друку: лютий, 2015 р. • ТОВ «ТЕВА УКРАЇНА»: бульвар Дружби народів, 19, 5-й поверх, м. Київ, О1042. Тел. +38 (О44) 594–70–80 • www.teva.ua

1741/1

## Фелодип

Селективний антагоніст кальцію





- Фелодип справляє антиангінальну та протиішемічну дію, поліпшує переносимість навантаження і зменшує частоту виникнення нападів у пацієнтів зі стабільною стенокардією навантаження
- Модифіковане вивільнення фелодипіну подовжує фазу всмоктування та забезпечує його рівномірну концентрацію у плазмі протягом 24 годин
- Фелодипін позитивно впливає на функцію лівого шлуночка
- Фелодип має свій власний помірний натрійуретичний та діуретичний ефект, і, відповідно, не відбувається затримка рідини в організмі







\* Інструкція для медичного застосування препарату Фелодип. **Склад.** Діюча речовини: Геофірпе: 1 таблетка містита 2.5 мг або 5 мг або 10 мг фелодипіну; доломіжні речовини. Форма випуску. Таблетки з модифікованим вивільненням. Фармакотерапевтична група. Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на судини. Код АТС СО8С АО2. **Показання до застосування.** Ессенціальна гіпертензія. Профірлактични набряк); головний біль, порушення сну, сонливість, запаморочення, парестезія, неспокій, дратівливість сплутаність свідомості, депресія; задишка, носова кровотеча; погіршення проявів стенокардії; периферичний набряк, артеріальна гіпотензія, лейкоцитокластичний васкуліт; сексуальна дисфункція; часте сечовипускання; нудота, гінгівіт, гіперплазія ясен, біль у черевній порожнині, блювання, діарея, запор, сухість у роті; підвищення рівнів печінкових ферментів, холестатичний гепатит; гіперемія, припливи, ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, вузлова еритема; артралгія, мізовий тремор; втомлюваність, підвищення температури тіла, та ін. **Фармакологічні властивості.** Фелодий— вазоселективний блокатор кальцієвих каналів з переважною дією на судини на зразок дигідропіридину, що знижує артеріальний тиск шляхом зменшення периферичного судинного опору. У терапевтичних дозах фелодипін вибірково впливає на гладкі м'язи автеріальний тиск шляхом зменшення периферичного судинного опору. У терапевтичних дозах фелодипін вибірково впливає на гладкі м'язи вен та адренергічних вазомоторних механізмів, і, відповідно, прийом фелодипіну не пов'язаний з симптомами ортостатичної гіпотензії. Фелодип має помірний натрійуретичний та дірстичний та дірстични та дірстични та дірстични та дірстични гіпертензії. Фелодип справляє антиангінальну та протиішемічну дію завдяки впливу на баланс між споживанням і постачанням міокарда киснем. Фелодип зменшує судинний опір коронарних судин. Фелодип ефективно попереджає утворення і розвиток спазму коронарних судин. Фелодип переносимість навантаження і зменшує частоту виникнення нападів у пацієнтів зі стабільною стенокардією навантаження. Фелодип є ефективним препаратом, який добре переноситься дорослими пацієнтами. Умови відпуску. За рецептом. Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С у сухому, захищеному від світла та недоступному для дітей місці. Термін придатності. 4 роки. Р.П. МОЗ України: №UA/4378/01/02, №UA/4378/01/03 від 14.02.2011. Виробник: Тева Чех Індастріз с.р.о., Чеська Республіка.

Інформація про лікарський засіб. Повна інформація про застосування препарату та повний перелік побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування. Інформація призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики або для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Затверджено: січень, 2015 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<sup>®</sup> 15 мг та 30 мг:

унікальні дози — унікальні можливості<sup>1</sup>

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



## 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. Піполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМК-КоА-редуктази. Код АГС С10А АО7. Показання. Піперхолестеринемія. Первинна гіперхолестеринемія. Первинної гіперхолестеринемії або змішаної дисліпідемії внаслідок гетерозиготної родинної гіперхолестеринемії. Протипоказання. Підвищена чутливість до розувастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта; захворювання печінки в активній фактори включають: помірне порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв); міопатія, при вже існуючих фактори включають: помірне порушення функції нирок (кліренс креатиніну <60 мл/хв); гіпотиреоз; вроджені порушення эбоку м'язів; наявність в анамнезі токсичності з боку м'язів, спричинемоті з фокумоті з потаков до застосування та дози. Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, застосовуючи діючі рекомендації. Роксеру можна приймоту час дня, незалежно від прийому ўкі. Таблетку ковтають з будь-який час дня, незалежно від прийому ўкі. Таблетку в спід розжовувати або дробити. Таблетку ковтають цілою, запиваючи водою. Лікування ліперхолестеринемії. Рекомендована початкова доза становить 5 мг чи 10 мг перорально 1 раз на добу. Підбираючи початкову дозу слід враховувати індивідуальної з раком в помірної тяжкості (кліренс креатиніну <60 мл/хв) рекомендована початкова доза становить 5 мг ча 10 мг пероральної тяжкості (кліренс креатиніну <60 мл/хв) рекомендована початкова доза становить 5 мг та протипоказані, дозу з лицентів з лекким та помірної тяжкості (кліренс креатиніну <60 мл/хв) рекомендована початкова доза становить 5 мг та



### Аторис — найбільш призначуваний статин у Європі\* з новими можливостями<sup>1</sup>

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

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.





www.health-ua.com КАРДІОЛОГІЯ • КОНФЕРЕНЦІЯ

## Статины у пациентов высокого риска: рекомендации и клиническая практика

По материалам научно-практической конференции «Коморбидность атеросклероза: методы диагностики и лечения» (25 ноября 2014 года, г. Киев)

В настоящее время доказано, что атеросклероз сопровождает человечество на протяжении как минимум 4 тыс. лет (R.C. Thompson et al., 2013) и, вероятно, является одним из наиболее древних среди хронических заболеваний. Люди, страдающие этим заболеванием, находились в разных социальных условиях, их диета варьировала от преимущественно мясной до вегетарианской. Однако это не должно служить поводом для прекращения борьбы с атеросклерозом: как считают эксперты, сегодня мы вооружены как никогда и имеем хорошие шансы на победу.



Современным взглядам на роль статинов в профилактике и лечении атеросклероза и его осложнений был посвящен доклад руководителя отдела атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Михаила Илларионовича Лутая.

Главной задачей врача при ведении пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза — ишемической бо-

лезнью сердца (ИБС), заболеваниями периферических артерий, а также с заболеваниями, увеличивающими кардиоваскулярный риск (артериальной гипертензией, сахарным диабетом, заболеванием почек), — является активное воздействие на факторы риска. Наиболее эффективным методом коррекции важнейшего фактора риска и обязательного компонента развития атеросклероза гиперхолестеринемии является статинотерапия.

Статины занимают ведущее место в современных рекомендациях по лечению дислипидемий, и результаты исследований последних лет по изучению возможностей новых гиполипидемических агентов свидетельствуют, что в ближайшем будущем эти лекарственные средства сохранят свои позиции. Результаты исследования ASSURE с использованием препарата, увеличивающего продукцию белка — предшественника аполипопротеина 1 (главного белка, обеспечивающего функцию антиатерогенных частиц — ЛПВП), не оправдали ожиданий исследователей, а новые биологические агенты, блокирующие фермент, который разрушает рецепторы к холестерину липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на поверхности клеток печени (белок РСЅК9), в ближайшие годы для большинства пациентов будут мало доступны, в связи с чем их применение, вероятно, будет ограничено лечением семейных гиперхолестеринемий.

В то же время в клинической практике сегодня все больше внимания уделяют не столько поиску альтернативы статинам, характеризующимся хорошей переносимостью, сколько получению максимальной пользы от профилактической стратегии, предполагающей их постоянное и длительное использование. Это возможно только при условии назначения статинов в адекватных дозах и обеспечении высокой приверженности пациентов к длительной гиполипидемической терапии. Данные аспекты, в свою очередь, неразрывно связаны с вопросами целевых уровней ХС ЛПНП и выбором доз статинов.

Один из частых вопросов, который возникает у практических врачей в связи с выходом в свет новых рекомендаций Американского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца (АСС/АНА, 2013): следует ли продолжать стремиться к достижению целевых цифр ХС ЛПНП, обозначенных в европейском руководстве, или целесообразнее ориентироваться на рекомендации американских экспертов, касающиеся в основном интенсивности статинотерапии в зависимости от основной задачи лечения?

Отвечая на этот вопрос, следует отметить, что, несмотря на различия в европейских и американских рекомендациях по проведению гиполипидемической терапии, они сходны в главном: назначение статинов осуществляется на основании результатов оценки сердечно-сосудистого (СС) риска пациентов, а интенсивность терапии в целом определяется только степенью этого риска. Однозначно, вторичная профилактика СС-осложнений у лиц с наличием очень высокого риска предполагает применение статинов в средних и максимальных дозах — этот принцип прослеживается как в европейских, так и в американских рекомендациях.

Что касается целевых уровней ХС ЛПНП, то они сохраняются в руководстве Украинского общества кардиологов и Украинского общества атеросклероза по лечению дислипидемий (2011) так же, как и в руководстве Европейского общества по лечению дислипидемий (ESC, 2011, 2012). Для пациентов очень высокого риска (10-летний риск по шкале SCORE >10%, коронарный атеросклероз или атеросклероз другой локализации, сахарный диабет, хроническое заболевание почек) в качестве целевых рекомендованы значения ХС ЛПНП  $\leq$ 1,8 ммоль/л и/или снижение  $\leq$ 50%; для больных высокого риска (5-10%)  $-\leq$ 2,5 ммоль/л, умеренного риска (1-5%)  $-\leq$ 3,0 ммоль/л.

Стремление к достижению определенных целей при проведении гиполипидемической терапии помогает решить еще одну важную проблему: повышения приверженности больных к длительной статинотерапии. Поскольку пациенты при приеме статинов не могут ориентироваться на субъективные

ощущения, необходимо вовлечь их в партнерские отношения, совместно контролируя уровни XC ЛПНП.

Таким образом, достижение целевых значений ХС ЛПНП попрежнему актуально для клинической практики, как и придерживание концепции «чем ниже, тем лучше», предполагающей наличие прямой корреляции между степенью снижения уровня ХС ЛПНП и уменьшением риска СС-осложнений. Одним из обоснований этой концепции послужили результаты научной работы лауреатов Нобелевской премии М. Брауна и Дж. Гольдштейна, которые еще в 1986 г. показали, что наибольшая степень связывания ХС ЛПНП с мембранными рецепторами к этим частицам наблюдается при уровнях ХС ЛПНП в плазме крови 25-50 мг/дл (0,6-1,3 ммоль/л). Установлено, что при этих значениях ХС ЛПНП признаки атеросклероза отсутствуют и именно такие показатели фиксируются у новорожденных и некоторых травоядных животных, у которых экспериментальным путем невозможно вызвать атеросклероз. Целесообразность следования принципу «чем ниже, тем лучше» при коррекции уровней ХС ЛПНП у пациентов высокого риска была подтверждена в клинических исследованиях MIRACL, TNT, PROVE-IT. Сегодня мы располагаем результатами исследования IMPROVE-IT, продемонстрировавшего, что дополнительное снижение XC ЛПНП (<1.8 ммоль/л) у пациентов с острым коронарным синдромом является безопасным и прогностически позитивным. Уменьшение общей частоты кардиоваскулярных событий в этом исследовании при дополнительном снижении уровней ХС ЛПНП достигалось за счет снижения частоты жестких конечных точек — инфаркта миокарда и ишемического инсульта.

Статины являются не только средствами первой линии терапии дислипидемий, но и важным компонентом комплексного лечения пациентов высокого и очень высокого риска как препараты, обладающие локазанным влиянием на прогноз у таких больных. В рекомендациях ESC 2013 года по ведению пациентов с ИБС указывается, что другие вмешательства, направленные на снижение уровня ХС ЛПНП (использование фибратов, секвестрантов жирных кислот, никотиновой кислоты, эзетимиба), не обладают доказанным влиянием на клинические исходы при этом заболевании. Отмечено отсутствие влияния на СС-риск других гиполипидемических препаратов и в обновленном руководстве АСС/АНА по проведению гиполипидемической терапии у взрослых. В рекомендациях АСС/АНА по лечению больных ИБС роль статинов в терапии этого заболевания даже не обсуждается ввиду абсолютной доказанности пользы их применения; обозначено лишь, что статины должны назначаться в средних и высоких дозах. Первыми исследованиями, результаты которых стали основанием для включения статинов в официальные рекоменлации по лечению хронической ИБС, стали классические исследования 4S и HPS. В них получены наиболее показательные результаты в снижении риска СС-смерти, смерти от всех причин, нефатального инфаркта миокарда, коронарных событий у таких пациентов на фоне статинотерапии. В настоящее время применение симвастатина в высоких дозах, который использовали в исследованиях 4S и HPS, не рекомендовано Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration – FDA) в связи с относительно более высоким риском развития миопатии по сравнению со статинами последних поколений. Однако в нашем распоряжении имеются современные статины - аторвастатин и розувастатин; в исследованиях с применением этих препаратов были продемонстрированы не только снижение СС-риска при первичной профилактике (JUPITER, ASCOT), но и возможности замедления прогрессирования атеросклеротического процесса. Так, в исследованиях с использованием высокодозовой терапии аторвастатином (REVERSAL) и розувастатином (ASTEROID, SATURN, YELLOW) наблюдали замедление прогрессирования атеросклеротического процесса. что было подтверждено результатами внутрикоронарного УЗИ.

Аторвастатин и розувастатин — препараты, которые могут обеспечить наибольшие преимущества при проведении вторичной СС-профилактики. Эти статины характеризуются наиболее выраженным гиполипидемическим эффектом: применение аторвастатина в дозе 80 мг/сут и розувастатина в дозе 20 мг/сут приводит к снижению уровней ХС ЛПНП на 55%, а максимальная доза розувастатина 40 мг/сут позволяет добиться уменьшения этого показателя на 63%, что соответствует требованиям международных руководств по проведению терапии статинами у пациентов высокого и очень высокого риска. Кроме того, для аторвастатина и розувастатина показаны низкие риски развития побочных реакций со стороны печени и мышечной системы: в исследованиях продемонстрирована

наиболее низкая частота повышения уровня креатинфосфокиназы в крови по сравнению с симвастатином, правастатином и церивастатином.

Рекомендуемые дозы препаратов, назначаемых с целью вторичной СС-профилактики (прежде всего при хронической ИБС), составляют 40-80 мг/сут для аторвастатина и 20-40 мг/сут для розувастатина.

Пользу от применения статинов в виде улучшения клинических исходов у разных категорий пациентов демонстрируют данные недавнего метаанализа, включившего 26 рандомизированных клинических исследований (n=170 000). Согласно полученным результатам терапия статинами обеспечивает снижение смертности в результате ИБС на 20%, общей смертности — на 10%, частоты возникновения инсультов — на 16%, смертности от них — на 4% (СТТ, Lancet, 2010).

Следует отметить, что доказательная база эффективности статинов в первичной и вторичной профилактике инсультов на сегодняшний день включает крупный метаанализ, выполненный Р. Атметелсо (2009). На основании полученных данных сделан вывод об уменьшении риска фатальных инсультов на фоне терапии статинами при первичной (исследования HPS, JUPITER) и вторичной профилактике (исследование SPARCL с аторвастатином в дозе 80 мг). Кроме того, авторы метаанализа отметили, что снижение уровней ХС ЛПНП на каждые 1 ммоль/л приводит к уменьшению относительного риска инсультов на 21%.

Что касается возможной связи статинотерапии с риском возникновения геморрагических инсультов на ее фоне, то данное предположение подтверждается не во всех работах. Крупный метаанализ с включением более 91 тыс. пациентов (31 исследование) показал, что статины не увеличивают риск геморрагического инсульта (J.C. McKinney, 2012). Учитывая значительное преобладание ишемических инсультов над геморрагическими, польза от применения статинов очевидна.

Результаты одного из последних метаанализов в области применения статинов свидетельствуют, что возможности этих препаратов не ограничиваются оптимизацией липидного спектра и снижением СС-риска. Т. Lin и соавт. сделали вывод, что длительная (4,5 года) терапия статинами приводит к достоверному снижению частоты новых случаев пресенильной и сенильной деменции несосудистой этиологии у пациентов в возрасте старше 65 лет и этот эффект является дозозависимым. При этом наиболее эффективными в отношении уменьшения риска деменции оказались аторвастатин и розувастатин.

Бесспорно, реализовать все преимущества статинов можно только при условии их постоянного, непрерывного приема. Помимо контроля уровня липидов повысить мотивацию и приверженность пациентов к лечению поможет квалифицированное и доступное разъяснение главных целей терапии статинами и последствий отказа от нее. Не менее важным является назначение качественных препаратов, доступных для пациентов. Таким критериям соответствуют качественные европейские препараты аторвастатина и розувастатина — Аторис и Роксера, которые производит компания KRKA с использованием инновационных технологий. Аторис и Роксера — одни из немногих генерических препаратов, которые имеют не только подтвержденную биоэквивалентность к оригинальным препаратам, но и доказанную в клинических исследованиях эффективность и безопасность.

Эффективность этих лекарственных средств изучена в украинских и международных исследованиях у разных категорий больных. Например, в исследовании с участием пациентов с ИБС, перенесших процедуру коронарного стентирования, применение Роксеры на протяжении 2 мес в средней дозе 12,2 мг/сут обеспечило снижение уровня общего ХС на 38%, триглицеридов — на 20%, ХС ЛПНП — на 45%, а также повышение уровня ХС ЛПВП на 9%.

Наличие препаратов Аторис и Роксера в самом широком диапазоне доз позволяет проводить гибкую гиполипидемическую терапию и предоставляет новые возможности в лечении дислипидемий. Так, Роксеру сегодня можно назначать не только в стандартных для розувастатина дозах 5, 10, 20 и 40 мг, но и в альтернативных дозах 15 и 30 мг. При этом применение Роксеры в дозе 15 мг приводит к снижению ХС ЛПНП практически наполовину, в связи с чем данную дозировку можно рассматривать как оптимальную дозу для лечения пациентов с ИБС (очень высокого СС-риска). В то же время Роксера в дозе 30 мг является хорошим выбором в случае необходимости интенсивной статинотерапии и позволяет избежать назначения максимальной дозы розувастатина 40 мг, назначения которой врачи часто опасаются из-за возможного риска развития побочных эффектов. Точную дозу статина для лечения каждого больного позволяют подобрать и новые дозировки препарата Аторис 30 и 60 мг. Такой широкий диапазон дозировок аторвастатина и розувастатина позволяет в итоге повысить приверженность больных к лечению и, как следствие, снизить риск СС-осложнений.

Подготовила **Наталья Очеретяная** 





# НМГ з найбільшим використанням у світі<sup>1</sup> Висока ефективність та безпека, що доведено клінічними дослідженнями Найширший спектр показів серед усіх НМГ<sup>3</sup> Наявність мультидозового флакона<sup>3</sup>

Показання<sup>3</sup>: профілактика венозної тромбоемболії при хірургічних втручаннях, які супроводжуються помірним та високим тромбогенним ризиком; профілактика тромбозу глибоких вен у пацієнтів, які перебувають на постільному режимі у зв'язку із гострими терапевтичними захворюваннями: серцевою недостатністю (III або IV клас за класифікацією NYHA), гострою дихальною недостатністю, гострим інфекційним або ревматичним захворюванням при наявності принаймні ще одного фактора ризику веюзної тромбоемболії; профілактика тромбоутворення в екстракорпоральному контурі кровообігу під час проведення гемодіалізу (процедура в середньому триває близько 4 годин або менше); лікування діагностованого тромбозу глибоких вен, що супроводжується тромбоемболією легеневої артерії або без неї та не має тяжких клінічних симптомів, завинятком тромбоемболії легеневої артерії, яка вимагає лікування тромболітичним засобом або хірургічного втручання; лікування нестабільної стенокардії та гострого інфаркту міокарда без зубця Q у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою; лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом/елевацією сегмента ST у комбінації з тромболітичним засобом у хворих, до яких можливе подальше застосування коронарної ангіопластики, а також без неї. Поширені побічні реакції: геморагічні прояви, тромбоцитопенії, безсимптомне та зворотне підвищення рівня тромбоцитів, алергічні реакції, остеопороз, гіперкаліємія<sup>3</sup>. Повну інформацію про побічні ефекти та використання Ви можете знайти в інструкції для медичного застосування препарату Клексан<sup>®</sup>.

<sup>1</sup> MAT May 2009, Retail, IMS Worldwide, 2009.

<sup>2</sup> <del>Anticoagulants. A Cuide through Acronyms a</del>nd Major Clinical Trials. Second edition, 2012, 245 p.

<sup>3</sup> Інструкція для медичного застосування препарату Клексан<sup>®</sup>.

Р.П. № UA/7181/01/01 Наказ МОЗ України від 21.09.2012 № 734. Р.П. № UA/7182/01/01 Наказ МОЗ України від 18.05.2010 № 417.

Р.П. № UA/10143/01/01/ Наказ МОЗ України від 21.09.2012 № 734.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна» Україна, 01033, Київ, вул. Жилянська, 48-50а, тел.: 0 (44) 354-20-00



## **3MICT**

#### МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

эмосимилиры: эффективность и осзонасность, греоующие доказательств	
В.Н. Коваленко, Е.В. Матвеева, Т.В. Талаева	36-37
Кардіоваскулярний ризик у пацієнтів з ревматоїдним артритом:	
особливості стратифікації та основні напрями профілактики	
Т.М. Соломенчук, О.С. Іваник, О.В. Синенький та ін.	62-63

#### КАРДІОЛОГІЯ

Статины у пациентов высокого риска: рекомендации

и клиническая практика

Антитромботическая терапия при остром коронарном синдроме

Лечение сердечных аритмий в различных клинических ситуациях

Дни аритмологии в Киеве

Эффективная антиангинальная терапия: новые возможности в Украине

Почему диагноз ТЭЛА впервые чаще ставят патологоанатомы,

а не клиницисты?

Новые сартаны в лечении артериальной гипертензии

Итоги 2014 года в области аритмологии

Клиническое значение отложения жировой ткани в миокарде.

Случай липоматозной гипертрофии правого желудочка

Современные тенденции в области антитромботической терапии

у пациентов с фибрилляцией предсердий

Европейские рекомендации по ведению пациентов с острой

Солгосрочное ведение пациентов с высоким кардиоваскулярным

риском: основные задачи и перспективы

Кардио- и вазопротекция у малосимптомных коронарных больных

Новые пероральные антикоагулянты в профилактике

и лечении тромбоэмболических осложнений

Можливості і обмеження проб з фізичним навантаженням





## Антитромботическая терапия при остром коронарном синдроме

По материалам XV Национального конгресса кардиологов Украины (23-25 сентября 2014 года, г. Киев)

Антитромботическая терапия является наиболее важным разделом ведения пациентов с любыми формами острого коронарного синдрома (ОКС) независимо от выбранной стратегии лечения — инвазивной или консервативной. Основные вехи на пути формирования стандартов в этой области обозначил в своем докладе член-корреспондент НАМН Украины, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко.

Современные стандарты проведения антитромботической терапии при ОКС основаны на понимании процесса свертывания крови как определенной последовательности реакций активации коагуляционных факторов, а также на современных представлениях о причинах развития ОКС. Согласно этим представлениям вследствие разрушения атеросклеротической бляшки происходит повреждение эндотелия с последующей адгезией и агрегацией тромбоцитов в месте его дефекта. Эндотелий сосудов, субэндотелиальные структуры и тромбоциты участвуют в первичном (сосудистотромбоцитарном) гемостазе. Этот процесс тесно связан с вторичным (коагуляционным) гемостазом - на данном этапе включается тромбиновый механизм, формируется активная протромбиназа и происходят превращение фибриногена в фибрин, стабилизация последнего и ретракция тромба.

Подавление процесса тромбообразования возможно только при использовании препаратов, влияющих на оба звена гемостаза — сосудисто-тромбоцитарное (антиагреганты) и коагуляционное (антикоагулянты). Взаимодополняющее действие антиагрегантов и антикоагулянтов обеспечивает более эффективную защиту от тромботических осложнений при ОКС, и это подтверждено в клинических исследованиях и реальной практике.

За последние 65 лет — с того момента, когда ацетилсалициловую кислоту (АСК) стали применять как препарат, снижающий риск развития инфаркта миокарда (ИМ), а варфарин пытались использовать в качестве антикоагулянта после перенесенного события, подходы к антитромботической терапии претерпели значительные изменения. Стандартной лечебной тактикой сегодня является назначение на ранних этапах развития ОКС двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ – АСК + ингибитор рецепторов Р2Ү12 тромбоцитов) и парентеральных антикоагулянтов.

Исследования, в которых продемонстрированы преимущества ДАТ (АСК + клопидогрель) перед монотерапией с использованием АСК в снижении риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС, стали важными вехами на пути усовершенствования антитромботической терапии при этом заболевании.

Одним из первых было проведено исследование CURE, в котором назначение клопидогреля на фоне стандартной терапии пациентам с нестабильной стенокардией или не-Q-инфарктом миокарда приводило к достоверному снижению относительного риска развития ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти. При этом данное преимущество проявлялось уже через несколько часов после начала лечения и продолжало увеличиваться на протяжении всего срока наблюдения, который составил 12 мес.

Результаты исследований в области лечения ОКС с использованием клопидогреля у различных категорий пациентов — с ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST, подвергаемых первичному чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), тромболитической терапии (ТЛТ) — обусловили изменение рекомендаций по ведению таких больных и клинической практики.

Как показывают результаты европейских регистров в области ОКС, в частности регистра GRACE, частота назначения тиенопиридинов в Европе постоянно возрастает на протяжении последних 15 лет.

Наряду с этим значительно увеличилось использование в качестве парентеральных антикоагулянтов низкомолекулярных гепаринов (НМГ), являющихся более безопасной и удобной альтернативой нефракционированному гепарину (НФГ). Это подтверждают и результаты французской программы FAST-MI, включившей почти 4 тыс. пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST). В рамках программы анализировали изменения врачебных назначений этим больным в период с 1995 по 2010 год и динамики уровня смертности в течение первого года после развития события.

Согласно полученным результатам при ОКСбпST начиная с 1995 г. резко снизилась частота использования НФГ, в то время как частота применения новых парентеральных антикоагулянтов (НМГ, бивалирудина, фондапаринукса) возросла с 41 % в 2000 г. до 79 % в 2010 г. (рис.). В этот же период увеличилась частота проведения раннего ЧКВ. На фоне изменений в лечении отмечено 50% увеличение выживаемости пациентов с ОКСбпЅТ в течение первого года (Eitienne Puymirat et al., 2014). Как показали данные Европейского регистра ОКС (Euro Heart Survey ACS Snapshot), в Украине также наблюдается тенденция к постепенному замещению стандартного гепарина НМГ (А. Пархоменко и соавт., 2011).

О том, что оптимальная антитромботическая терапия вносит существенный вклад в улучшение исходов при ОКС, свидетельствуют данные анализа, проведенного N. Danchin и соавт., который показал, что на протяжении последних лет (начиная с 2000 г.) уровень летальности снизился не только у больных, которые получают ТЛТ и переносят ЧКВ, но и у тех, кому не была выполнена реваскуляризация миокарда ни одним из перечисленных методов. Такая динамика напрямую связана с изменением подходов к проведению антитромботической терапии: увеличением ее интенсивности и длительности, использованием новых пероральных антикоагу-

В свое время поиски альтернативы  $H\Phi\Gamma$  были обусловлены в первую очередь плохой предсказуемостью его антикоагулянтного эффекта у некоторых пациентов и связанной с этим необходимостью тщательного индивидуального лабораторного контроля. Кроме того, действие  $H\Phi\Gamma$  сохраняется только во время его непрерывной внутривенной инфузии, которую сложно

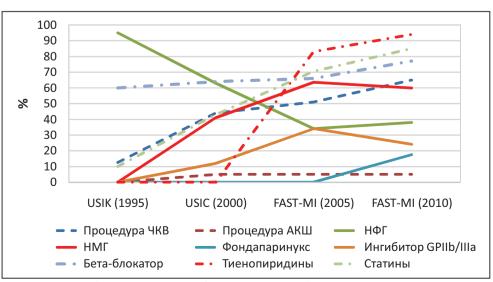


Рис. Эволюция лечения ИМ без подъема сегмента ST на протяжении 15 лет (адаптировано по Etienne Puymirat et al., 2014)



А.Н. Пархоменк

обеспечить на протяжении как минимум 48 ч. Феномен «рикошета» — еще одна известная проблема, связанная с применением НФГ (вернее, с его резкой отменой), после чего наблюдается увеличение количества тромботических осложнений. Таким образом, возникла потребность в парентеральном антикоагулянте с более стабильным и длительным действием и удобном в использовании.

Этим препаратом стал эноксапарин, который характеризуется прогнозируемым и продолжительным антикоагулянтным эффектом, меньшей частотой развития геморрагических осложнений и тромбоцитопений, не требует постоянного лабораторного контроля и вводится подкожно. Эноксапарин применяли в большинстве исследований, посвященных сравнению эффектов НМГ и НФГ в лечении пациентов с ОКС.

Именно для эноксапарина получены результаты, свидетельствующие о преимуществах НМГ перед НФГ в улучшении исходов при ОКС. Поэтому, когда речь идет о назначении НМГ при этом заболевании, то подразумевается применение эноксапарина. Это важно понимать, поскольку представители группы НМГ имеют отличия в структуре и, следовательно, фармакологической активности, биодоступности, биораспределении, что, в свою очередь, может обусловливать разницу в клинических эффектах.

Результаты крупных клинических рандомизированных исследований с эноксапарином положили начало очередному этапу развития антитромботической терапии при ОКС, которая стала не только более удобной и безопасной, но и более эффективной в отношении снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

Одним из первых исследований, продемонстрировавших преимущества эноксапарина, стало исследование ESSENCE с участием пациентов с нестабильной стенокардией или ИМ без зубца Q. В этом исследовании эноксапарин оказался более эффективным по сравнению с НФГ в снижении суммарного риска таких событий, как смерть, ИМ и рецидивирующая стенокардия в первые 30 дней от развития события.

Лечению пациентов с не-Q-инфарктом миокарда было посвящено также исследование ТІМІ-11В, в котором было показано, что преимущества эноксапарина в снижении частоты осложнений по сравнению с НФГ наиболее выражены в ранние сроки

www.health-ua.com КАРДІОЛОГІЯ • КОНГРЕС

развития ИМ у пациентов высокого риска.

Усследования с использованием эноксапарина повлияли на подходы к лечению ОКС, подтвердив гипотезу о целесообразности пролонгированного (до 8 сут) применения парентеральных антикоагулянтов у этих больных.

Необходимость использования такой тактики была обусловлена получением данных о сохранении высокого тромбогенного потенциала свертывающей системы крови, несмотря на назначение гепаринов в течение первых 2-3 суток при развитии ОКС. Данная проблема особенно актуальна для больных с многососудистым атеросклеротическим поражением, сахарным диабетом, ИМ в анамнезе, сердечной недостаточностью, то есть для большинства пациентов с ОКС.

Улучшение результатов ТЛТ при ОКС, а именно уменьшение частоты ранних рецидивов ИМ, – еще одна ступень, на которую удалось подняться благодаря назначению эноксапарина, который использовали в большинстве исследований, посвященных изучению эффектов НМГ. Эноксапарин стал препаратом первого выбора у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, получающих ТЛТ, после проведения крупного рандомизированного исследования ExTRACT-TIMI 25. В этом исследовании сравнивали два подхода к применению антикоагулянтов при ОКС: краткосрочная внутривенная инфузия НФГ под контролем активированного частичного тромбопластинового времени и более длительные подкожные инъекции НМГ эноксапарина, назначаемого на 8 суток (или до выписки, если она происходила раньше).

При этом ожидаемая польза лечения эноксапарино с краткосрочной инфузией НФГ. При этом ожидаемая польза лечения эноксапарино конечной точки: смерти и несмертельных рецидивов ИМ в первые 30 сут по сравнению с краткосрочной инфузией НФГ. При этом ожидаемая польза лечения эноксапарином заметно превосходила риск возникновения геморрагических осложнений.

В связи с этим следует напомнить, что в более ранних исследованиях с применением варфарина после ОКС наблюдалось только снижение частоты ишемических тромботических событий, приводившее к увеличению риска кровотечений, без влияния на риск смерти.

Немаловажным моментом является то, что в исследовании ExTRACT-TIMI 25 преимущество эноксапарина перед НФГ отмечали как у больных преклонного возраста, так и у более молодых. Однако наибольшую пользу от применения эноксапарина получали пациенты в возрасте <75 лет. Кроме того, результаты исследования ExTRACT-TIMI 25 свидетельствуют в пользу преимущества эноксапарина в случаях, когда на фоне лечения антикоагулянтами возникает необходимость в осуществлении ЧКВ, которое было выполнено у части больных в течение 30 сут после развития ОКС.

В целом анализ результатов различных исследований у пациентов с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST показывает, что использование эноксапарина позволяет существенно и достоверно уменьшить риск смерти и фатального ИМ (в среднем на 22%) по сравнению с обычным гепарином.

При этом ожидаемо возрастает риск таких осложнений, как кровотечения, однако частота фатальных кровотечений не увеличивается, что свидетельствует о безусловной пользе применения эноксапарина (European Heart Journal, 2007). Это подтверждают и результаты использования препарата в реальной клинической практике, которые можно оценить при анализе данных европейских регистров. Например, французский регистр FAST показал, что на фоне лечения НМГ у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST снижается риск смерти, как при интервенционных вмешательствах, так и при получении ТЛТ, в отличие от таковых показателей у больных, которым назначали НФГ.

Согласно данным регистра GRACE, в котором участвовали более 16 тыс. пациентов с ОКС, применение НМГ, в отличие от НФГ, ассоциировалось с достоверным снижением риска смерти и уменьшением частоты кровотечений при всех категориях ОКС.

Результаты исследования ATOLL свидетельствуют, что эноксапарин имеет преимущество перед НФГ в снижении риска смерти от любых причин и смерти/реанимированной остановки сердца при сопоставимой безопасности у пациентов, которым проводилось первичное чрезкожное вмешательство.

Украинское рандомизированное многоцентровое (17 центров) исследование подтвердило, что эноксапарин эффективен в снижении смертности у пациентов с ОКС без реперфузии миокарда методом ЧКВ или ТЛТ (А. Пархоменко и соавт., 2011). Эти данные важны, учитывая, что в современной практике все чаще встречаются пациенты с ОКС без подъема сегмента ST, которые не нуждаются в быстрой реканализации коронарных артерий или же данная процедура не может быть проведена у них по каким-либо причинам. Для таких больных адекватная антитромботическая терапия - одно из главных условий для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти.

Сегодня, несмотря на определенные успехи в улучшении прогноза пациентов с ОКС, в некоторых ситуациях существует необходимость в дополнительном снижении риска осложнений и смерти, и новые инструменты для этого уже появились. Весомым вкладом в развитие антитромботической терапии при ОКС стали результаты исследования ATLAS ACS2 - TIMI 51, в котором добавление к стандартной антитромбоцитарной терапии (АСК + клопидогрель) нового перорального антикоагулянта ривароксабана в низкой дозе приводило к дополнительному существенному снижению риска кардиоваскулярной и общей смерти на протяжении первых 30 дней. Выбор оптимальной тактики в каждом конкретном случае врач должен осуществлять с учетом многих факторов: сопутствующих заболеваний, соотношения польза/риск при интенсификации лечения, возраста пациента и др.

Подготовила **Наталья Очеретяная** 

## 3<sub>y</sub>

## ПЕРЕДПЛАТА НА 2015 РІК!

## Здоров'я України

## Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2015 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також

у редакції за тел. (044) 521-86-98.

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

Передплатний індекс— 37639 Періодичність виходу— 6 разів на рік Вартість передплати— 300,00 грн

#### Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ◆ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами: р/р 26000052613363 ФКВ «ПРИВАТБАНК», РОЗРАХУНКОВИЙ ЦЕНТР, МФО 320649, код ЄДРПОУ 38419785;
- ◆ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- вказати адресу доставки примірників.

**Наша адреса:** Медична газета «Здоров'я України», ОЗОЗ5, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

Телефон/факс відділу передплати (044) 521-86-98,

*	G-1116	<b>μιι.</b> μ	oupis	ka@	ııcaıl	ıı-ud.	UUIII								,						9
				ТОВ "Тематичний проект "Здоров'я України 21 сторіччя"	ФКВ "ПРИВАТБАНК", розрахунковий центр	МФО банку:	6   1   3   3   6   3   3   2   0   6   4   9			Бухгалтер: Касир:					ТОВ "Тематичний проект "Здоров'я України 21 сторіччя"	ФКВ "ПРИВАТБАНК", розрахунковий центр	рахунок: МФО банку:	6 1 3 3 6 3 3 2 0 6 4 9			Касир:
				ТОВ "Тема	ΦKB "ΠΡ	Розрахунковий	2 6 0 0 0 0 5 2 6			Контролер:					TOB "Tema	ΦKB "ΠΡ	Розрахунковий рахунок:	2 6 0 0 0 0 5 2			Контролер:
Дата здійснення операції		Платник:	Місце проживання:	THOMAS HAND	Отримувач:	Код ЄДРПОУ:	3 8 4 1 9 7 8 5	Призначення та період	платежу:	Платник:	Дата здійснення операції	Сума:	Платник:	Місце проживання:	(	Отримувач:	Код ЄДРПОУ:	3 8 4 1 9 7 8 5	Призначення та період	платежу:	Платник:
			RI	пені	моді	пов	-								кідд	нвти	KB				

Кордарон®

аміодарон



ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ

## Профілактика рецидивів:

- шлуночкової тахікардії, яка становить загрозу для життя хворого: лікування необхідно починати в умовах стаціонару при наявності постійного контролю за станом пацієнта;
- о симптоматичної шлуночкової тахікардії (документально підтвердженої), яка призводить до непрацездатності;

Кордарон°

Для перорального застосування Зареєстровано в Україні

Ресстрациине посвідчення № UA/3683/02/01

SANOFI

- суправентрикулярної тахікардії (документально підтвердженої), що потребує лікування, та у тих випадках, коли інші препарати не мають терапевтичного ефекту або протипоказані;
- 🔾 фібриляції шлуночків.

Показання для застосування.

ттрофлактика рецидия: - плуточнової такардії, яка этаповить загрозу для життя хворого: лікування пеобхідно починати в умовах этаціонару при наявності постійного контролю за - октроменті през

- «имптоматичної и лупочкової тахікардії (документально підтвердженої), яка призводить до пепрацездатності;

- суправентрикулярної тахікардії (документально підтвердженої), п.о потребує лікування, та у тих винадках, коли інш і пренарати не мають тераневтичного ефекту або протиноказаці;

- фібриляції н луночків, -

*Лікування суправентрикунарної тахікардії* уповільнення або зменн ення фібриляції або трінотіння передсердь. Ін емічна хвороба серця та/або поруп ення функції лівого и лупочка.

Спосіб застосування та дози. Початково лікування. Звичайна рекомендована доза пренарату — по 200 мг (1 таблетка) 3 рази на добу протягом 8–10 днів, У деяких винадках для початкового лікування використовуються більні високі дози (4—2 таблеток на добу), але завжди протягом короткого періоду часу та під електрокардіографічним контролем. Підтримуюче лікування. Слід застосовування пренарату підтримуюча доза для дорозних отвід разинями від 1/2 таблетки на добу (1 таблетка кожні 2 дні) до 2 таблетки на добу.

Протидоказання Сильусова бразикартів, сущоствівных бітока з сертів при від сущості єщьокартівными сущості в початов від ром.

Протипоказання. Сипузова брадикарды, зипоатрізлыца блокада зерць при відзуплозті ендокардізльного кардіозтимультора (п тучного водія ритму). Синдром І элабкозті зипузового вузла при відзуплозті ендокардізльного кардіозтимультора (ризик зунинки зипузового вузла). Торут ення атріоветрикультрної провіднозті визокого зтупень при відзуплозті ендокардізльного кардіозтимультора. Торут ення функції плитовидної залози. Відома тіперчупливізть до йоду, аміодарону або до одніві із допоміжних речовин. Побічна дія. Уг кодження зору, ут кодження плупиреоз, пневмонатії, тремор та інт і екзгранірамідні розлади, познувет з хронічне ут кодження печінки, плупково-кин кові розлади, та ін,



Інотрукнія для медичного зарторування, пре тарату Кордарон<sup>е</sup>.

Р.П. MO3 України N- UA/3683/02/01/ від 23,11,2012. Інструкція для медичного застосування препарату Кордарон<sup>е</sup>. Наказ MO3 України N- 945 від 23,11,2012, Відлускається за рецептом. Інформація про лікарські засоби призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Інформація подана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Зберігати в недоступному для дітей місці.

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

## 3MICI

КАРДІОЛОГІЯ

Надання допомоги пацієнтам з фібриляцією передсердь
бригадами екстреної (швидкої) медичної допомоги за даними
Центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф м. Києва
А.В. Вершигора, В.А. Несукай, М.М. Островська, М.М. Долженко
У пациентов с диабетом и гипертензией титрация дозы
амлодипина значительно снижает артериальное давление:
ретроспективный объединенный анализ
Диагностические трудности при инфекционном эндокардите
Н.Т. Ватутин, Е.В. Ещенко, О.И. Столика
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении
артериальной гипертензии в 2015 г.
А.И. Дядык, А.Э. Багрий
Европейские рекомендации по ведению пациентов
с гипертрофической кардиомиопатией: ключевые положения
Возможности метаболической терапии у пациентов
с ишемической болезнью сердца55
Небиволол в терапии пациентов высокого и очень высокого
кардиоваскулярного риска с сопутствующими заболеваниями
Ацетилсалициловая кислота в профилактике атеротромбоза
В.И. Волков, В.И. Строна, О.Е. Запровальная
РЕВМАТОЛОГІЯ
РЕВМАТОЛОГІЯ  Практические аспекты иммунобиологической терапии:
Практические аспекты иммунобиологической терапии:
Практические аспекты иммунобиологической терапии: как обеспечить эффективность и переносимость лечения
Практические аспекты иммунобиологической терапии: как обеспечить эффективность и переносимость лечения
Практические аспекты иммунобиологической терапии: как обеспечить эффективность и переносимость лечения А.М. Гнилорыбов
Практические аспекты иммунобиологической терапии: как обеспечить эффективность и переносимость лечения А.М. Гнилорыбов
Практические аспекты иммунобиологической терапии: как обеспечить эффективность и переносимость лечения А.М. Гнилорыбов
Практические аспекты иммунобиологической терапии: как обеспечить эффективность и переносимость лечения А.М. Гнилорыбов
Практические аспекты иммунобиологической терапии: как обеспечить эффективность и переносимость лечения А.М. Гнилорыбов
Практические аспекты иммунобиологической терапии: как обеспечить эффективность и переносимость лечения А.М. Гнилорыбов
Практические аспекты иммунобиологической терапии: как обеспечить эффективность и переносимость лечения А.М. Гнилорыбов
Практические аспекты иммунобиологической терапии: как обеспечить эффективность и переносимость лечения А.М. Гнилорыбов
Практические аспекты иммунобиологической терапии: как обеспечить эффективность и переносимость лечения А.М. Гнилорыбов
Практические аспекты иммунобиологической терапии: как обеспечить эффективность и переносимость лечения А.М. Гнилорыбов
Практические аспекты иммунобиологической терапии: как обеспечить эффективность и переносимость лечения А.М. Гнилорыбов
Практические аспекты иммунобиологической терапии: как обеспечить эффективность и переносимость лечения А.М. Гнилорыбов
Практические аспекты иммунобиологической терапии: как обеспечить эффективность и переносимость лечения А.М. Гнилорыбов
Практические аспекты иммунобиологической терапии:         как обеспечить эффективность и переносимость лечения         А.М. Гнилорыбов       65         МРТ крестцово-подвздошных сочленений: стандарты диагностики         Е.А. Гармиш, И.Н. Тютюнник       66-67         Лечение ревматоидного артрита биологическими препаратами:       66-67         И.М. Шуба, Т.А. Ковганич, Е.А. Гармиш       68-69         Протекция хрящевой ткани при остеоартрите коленного сустава:       70, 72         Ревматология-2014: украинский и международный ракурс       73-75
Практические аспекты иммунобиологической терапии: как обеспечить эффективность и переносимость лечения А.М. Гнилорыбов
Практические аспекты иммунобиологической терапии: как обеспечить эффективность и переносимость лечения А.М. Гнилорыбов
Практические аспекты иммунобиологической терапии: как обеспечить эффективность и переносимость лечения А.М. Гнилорыбов
Практические аспекты иммунобиологической терапии: как обеспечить эффективность и переносимость лечения А.М. Гнилорыбов
Практические аспекты иммунобиологической терапии: как обеспечить эффективность и переносимость лечения А.М. Гнилорыбов



## «60+ Кардіо»: об'єднує зусилля заради здорового майбишнього

«Пацієнти є нашим пріоритетом та в центрі нашої роботи в «Сандоз», так окреслює своє бачення компанія, що входить до світової фармацевтичної корпорації «Новартіс» та є одним із світових лідерів у галузі виробництва генеричних препаратів. Яскравим свідченням того, що «Сандоз» дійсно сповідує етичні принципи та піклується про здоров'я населення України, є широка підтримка компанією важливих та актуальних соціальних ініціатив.

Не секрет, що однією з найболючіших для вітчизняної медицини  $\epsilon$  проблема серцево-судинної патології та пов'язаної з нею смертності (щороку забирає життя близько 500 тис. наших співвітчизників). Тому у вересні 2012 р. Всеукраїнська громадська організація «Асоціація превентивної та антиейджинг медицини» за підтримки компанії «Сандоз», а також медичної та фармацевтичної спільноти започаткувала проект «60+ Кардіо», який передбачає реалізацію кількох важливих ініціатив у сфері профілактики кардіоваскулярних захворювань та інформування населення щодо можливих чинників ризику та їх нейтралізації, що в перспективі сприятиме зростанню тривалості та якості життя.

За час свого існування Всеукраїнська соціальна ініціатива «60+ Кардіо» отримала підтримку на різних рівнях — місцевої влади, лікарської громади, професійного фармацевтичного товариства, засобів масової інформації, провідних експертів – та авторитет серед населення. Її популяризації сприяє активна участь у публічних заходах відомих особистостей, які перетнули межу, що ми традиційно називаємо «поважним віком». Зокрема, проект залюбки підтримують спортсмени, актори, видатні діячі культури та мистецтв — в одному із заходів компанії брали участь дворазова чемпіонка XV літніх Олімпійських ігор 1952 р., чемпіонка світу зі спортивної гімнастики Н.А. Бочарова (народилася 24 вересня 1924 р.) та народний артист України, виконавець однієї з головних ролей у стрічці «В бій ідуть тільки «старики» В.Д. Талашко (1946 р.н.). Не менш показовим є те, що проект викликав інтерес серед спортсменів-аматорів, людей, які не байдужі до власного здоров'я.

Ініціатива «60+ Кардіо» охоплює всіх учасників терапевтичного процесу: авторитетних експертів у цій галузі, лікарів, провізорів, пацієнтів – та пропонує різні напрями взаємодії з учасниками проекту.

Перш за все ініціатива «60+ Кардіо» виконує навчальну функцію та є майданчиком для обміну думками: у рамках проекту регулярно організовують заходи для працівників системи охорони здоров'я (регіональні школи для лікарів «60+ Кардіо», конференції, форуми, майстер-класи, семінари), розробляють та вдосконалюють навчально-методичні та науково-популярні матеріали. Це дозволяє фахівцям завжди бути в курсі останніх подій, відвідувати лекції головних профільних спеціалістів країни, першими дізнаватися про зміни підходів до лікування й останні світові досягнення у царині кардіології, ділитися практичним досвідом з колегами.

Проект має величезне просвітницьке значення для населення. Згідно зі статистичними даними, в Україні кожні 5 хв. трапляється інфаркт міокарда і кожні 10 хв. — інсульт, а тривалість життя у наших громадян приблизно на 10 років нижча порівняно з аналогічними показниками у європейців. Разом із тим більшість пересічних громадян не тільки не знають, а й навіть не замислюються над можливістю власними силами зменшити ризик кардіоваскулярних подій, змінивши звичний ритм життя, принципи харчування, світогляд (позбутися стереотипу, що «стрибки» тиску, «перебої» в роботі серця — це незмінні супутники життя «після 60»).

Однією зі складових проекту стало відкриття інформаційних «Кабінетів людини літнього віку», у яких фахівці виконують анкетування, визначають зріст, вагу, індекс маси тіла, показники артеріального тиску; тоді на основі отриманих параметрів за допомогою модифікованої шкали SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) оцінюють індивідуальний серцево-судинний ризик. Як зазначають самі відвідувачі, інколи результат експрес-діагностики буває несподіваним і не завжди приємним: деякі з пацієнтів уперше дізнаються про небезпеку серцево-судинної патології саме у «Кабінеті людини літнього віку».

Важливо, що місія «Кабінету» є не лише діагностичною: тут можна отримати професійні рекомендації щодо корекції способу життя та харчування, спеціалізовану тематичну літературу (медичні журнали, буклети, брошуру «Школа активного довголіття», яка містить поради щодо запобігання виникненню артеріальної гіпертензії, стенокардії, інсульту та ін.).

Сьогодні інформаційно-консультативні «Кабінети» функціонують у багатьох містах України – Києві, Харкові, Львові, Одесі, Полтаві, Дніпропетровську, Новограді-Волинському, Жито-

Кожен із напрямів ініціативи «60+ Кардіо» покликаний зменшити ризик серцево-судинних захворювань і зробити життя пацієнта більш щасливим та тривалим.

Підготувала Ольга Радучич

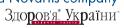
3-56-КРД-РЕЦ-0215



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



інформаційний партнер: Здоров'я України



Небіволол Сандоз® – найдоступніший небіволол німецького випуску<sup>1,2</sup>



Небіволол САНДОЗ 5 🔊 B YKPAINI Небіволол САНДОЗ 5 мг

Per.c-во № UA/12448/0101

Відпускається за рецептом. Не для продажу. Лікарські засоби мають побічні реакції. Для докладної інформації

дивись інструкцію для медичного застосування препарату. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за адресою/телефоном: 03680, Київ, вул. Амосова, 12, **(044) 495-28-66** www.sandoz.ua

http://moz.gov.ua/docfiles/dod482\_2014.pdf

В.А. Колесник, Д.М. Себов . . . . . . . . . . . .

## Лечение сердечных аритмий в различных клинических ситуациях

Пациенты с нарушениями сердечного ритма и показаниями к назначению антиаритмических препаратов (ААП) требуют особого внимания и тщательного контроля в ходе лечения. К ААП сегодня предъявляются высокие требования, и главное из них — оптимальное соотношение эффективности и безопасности применения. Правильный выбор ААП в различных клинических ситуациях — один из наиболее сложных аспектов ведения больных с нарушениями сердечного ритма, что объясняет большой интерес практикующих врачей к вопросам антиаритмической терапии, которые рассматривались в ходе VI научнопрактического семинара «Дни аритмологии в Киеве» (21 ноября 2014 г.)

Заведующий кафедрой функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного обучения им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Олег Иосифович Жаринов провел мастер-класс на тему «Персонализированное лечение фибрилляции предсердий».



При терапии фибрилляции предсердий ( $\Phi\Pi$ ), как и лечении любого другого заболевания, следует учитывать индивидуальные особенности пациента. В частности, выбор лечения у конкретного больного зависит от наличия факторов риска, сопутствующих заболеваний, симптоматики, электрокардиографической картины (наличия предсердных эктопий, типов  $\Phi\Pi$ , ее графика), данных лабораторного обследования (уровней биомаркеров) и результатов обследований с помощью визуализирующих методов (эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии головного мозга и сердца).

После того как  $\Phi\Pi$  диагностировали, следует начать лечение сопутствующей патологии, подобрать антикоагулянты и решить

вопрос о тактике контроля ритма либо частоты сердечных сокращений (ЧСС). Возможности реализации принципа персонализированной терапии были рассмотрены на конкретных клинических случаях. Участники мастер-класса в интерактивном режиме выбирали оптимальную тактику ведения больных.

#### Клинический случай 1

При обследовании пациента, 58 лет, в анамнезе у которого артериальная гипертензия (АГ) и редкие пароксизмы ФП, ранее купировавшиеся пропафеноном, была констатирована трансформация ФП в трепетание предсердий (ТП) со стабильной гемодинамикой и ЧСС 120 в минуту.

Выберите оптимальную тактику ведения этого больного.

**Варианты ответов:** увеличить дозу пропафенона; добавить амиодарон; провести электрическую кардиоверсию; добавить  $\beta$ -адреноблокатор; ввести внутривенно новокаинамид; выполнить катетерную абляцию ТП. Подавляющее большинство слушателей выбрали два немедикаментозных метода: электрическую кардиоверсию и катетерную абляцию.

**Комментарий автора.** Действительно, назначение лекарственной антиаритмической терапии (особенно препаратами IC класса) может спровоцировать у данного пациента формирование проведения 1:1, что чревато тяжелыми клиническими проявлениями: потерей сознания, головокружением на фоне гипотензии и даже остановкой сердца. В то же время использование немедикаментозных методов предупреждает гемодинамически неблагоприятные последствия ТП.

### Клинический случай 2

Пациент, 82 года, впервые предъявил жалобы на одышку и повышенную утомляемость. На электрокардиограмме (ЭКГ) ТП 4:1. Значительные структурные изменения в сердце отсутствуют. Какое лечение следует назначить этому пациенту?

**Варианты ответов:** β-адреноблокаторы или дигоксин (для контроля ЧСС) + антикоагулянты; амиодарон + антикоагулянты; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) + антикоагулянты; антикоагулянты + катетерная абляция.

Большинство слушателей мастер-класса в данной ситуации предпочли контролировать ЧСС и назначить антикоагулянты.

Комментарий автора. Это правильная тактика, поскольку течение ТП мало прогнозируемо и в любой момент может произойти «скачок» проводимости с соответствующим ускорением ритма. Для того чтобы предупредить развитие подобного сценария, пациент нуждается в приеме малых доз β-адреноблокатора либо при наличии артериальной гипотензии – дигоксина или амиодарона. Вариант, предусматривающий проведение катетерной абляции, вероятно, допустим, хотя с учетом возраста больного вряд ли целесообразен.

### Клинический случай 3

Больная, 52 года, обратилась с жалобами на перебои в работе сердца. АГ отсутствует. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ, среднесуточная ЧСС составляет 64 в минуту, зарегистрированы 600 суправентрикулярных экстрасистол и 3 нестойких (длительностью до 15 с) эпизода ФП с максимальной ЧСС до 115 в минуту.

Выберите правильную тактику терапии.

Варианты ответов: метопролол; седативные средства; пропафенон; этацизин; амиодарон; антикоагулянты.

Большинство участников выбрали применение метопролола.

**Комментарий автора.** Данный клинический случай является примером, когда ситуация не имеет однозначного решения. Одно можно сказать с уверенностью: назначение антиаритмической терапии в этом случае – тактика бесперспективная. Более того, диагноз ФП можно установить корректно при минимальной длительности эпизода 30 с. Вероятно, приемлемым выходом будет проведение психотерапии, возможно, прием седативных средств.

### Клинический случай 4

Пациент, 64 года, жалуется на появившиеся 1 мес назад одышку и повышенную утомляемость. В анамнезе АГ. На ЭКГ очаговые изменения отсутствуют. При обследовании выявлены ФП, дилатация левых предсердия и желудочка, фракция выброса (ФВ) которого снизилась до 42%. Какой должна быть стратегия лечения?

**Варианты ответов:** лечение сердечной недостаточности (СН) + коронарография + оценка возможности кардиоверсии; контроль ЧСС + антикоагулянты + ингибиторы АПФ/сартаны; контроль ЧСС + антикоагулянты + кардиоверсия; контроль ЧСС + антикоагулянты + кардиоверсия.

По мнению большинства врачей, оптимальной тактикой является лечение СН с проведением коронарографии и оценкой возможности кардиоверсии.

Комментарий автора. В этой ситуации правильная тактика сводится к проведению кардиоверсии с последующим назначением амиодарона – именно такой подход выглядит наиболее логичным. Действительно, появление одышки и повышенной утомляемости на фоне сниженной ФВ левого желудочка (ЛЖ) позволяет предположить, что декомпенсация СН обусловлена персистирующим эпизодом ФП. Отсутствие стенокардии, очаговых изменений на ЭКГ и снижения региональной сократимости миокарда делают нецелесообразным проведение коронарографии. Очевидно, больному следует восстановить синусовый ритм, это уменьшит размеры сердца и предупредит формирование тахикардиомиопатии. Важно подчеркнуть, что длительность декомпенсации СН у больного невелика, поэтому срыв синусового ритма в ближайшее время маловероятен. Стойкому его сохранению будет способствовать назначение амиодарона.

### Клинический случай 5

У пациента, история болезни которого описана в клиническом случае 4, через 2 сут после кардиоверсии зарегистрированы одиночная и парная предсердная экстрасистолия, ЧСС 62 в мин, ФВ ЛЖ 45%. В какой антиаритмической терапии нуждается пациент?

Варианты ответов: пропафенон; этацизин; амиодарон + пропафенон; амиодарон; ингибиторы АПФ + статины. Подавляющее большинство участников мастер-класса выбрали правильный ответ: продолжение терапии амиодароном.

**Комментарий автора.** Хотя формально после первого пароксизма антиаритмическую терапию можно не назначать, однако наличие у пациента предсердной экстрасистолии указывает на высокий риск рецидивирования ФП. На фоне планового приема амиодарона вероятность рецидива уменьшится. Учитывая то, что у пациента снижена ФВ ЛЖ, никакой иной ААП, кроме амиодарона, ему назначить нельзя. Это следует из обновленных рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC, 2012), в которых обсуждается выбор антиаритмической терапии ФП. Кроме того, больному показаны ингибиторы АПФ, так как пока неизвестно, насколько закономерна обратная динамика систолической дисфункции ЛЖ.

#### Клинический случай 6

Больной, 62 года, перенес острый коронарный синдром без элевации сегмента ST. Ему было выполнено стентирование коронарных сосудов, после которого он стал получать двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин + клопидогрель). Спустя 6 мес у пациента возникла пароксизмальная ФП. Какой должна быть тактика антитромботической терапии в данной ситуации?

**Варианты ответов:** продолжить прием аспирина и клопидогреля; дабигатран + аспирин; дабигатран + клопидогрель; варфарин + аспирин + клопидогрель; дабигатран + аспирин + клопидогрель; отменить аспирин и клопидогрель, а затем назначить варфарин.

**Комментарий автора.** Как и большинство слушателей мастер-класса, я также склонен к выбору двойной антитромботической терапии, т.е. к назначению дабигатрана и клопидогреля. Эта тактика подтверждена результатами рандомизированного клинического исследования WOEST (2013), которое показало, что после чрескожных вмешательств монотерапия клопидогрелем не уступает по эффективности комбинации клопидогреля и аспирина и в то же время обладает лучшим профилем безопасности.

Шагом вперед, облегчающим реализацию стратегии персонализированной терапии, является новая клиническая классификация  $\Phi\Pi$ . В частности, выделяют следующие типы  $\Phi\Pi$ : 1) моногенную — на фоне кардиомиопатий, в том числе каналопатий; 2) фокально-индуцированную — пробежки предсердной тахикардии, а также короткие пароксизмы, нередко манифестные, крупноволновые (у молодых пациентов), трансформирующиеся из предсердной экстрасистолии/тахикардии; 3) послеоперационную — после вмешательств на сердце/легких у пациентов с синусовым ритмом до операции; 4) клапанную — у больных в возрасте <80 лет с митральным стенозом или после операции на митральном клапане; 5) старческую — у лиц в возрасте >80 лет; 6) полигенную — распространенные генетические варианты, характеризующиеся ранним началом  $\Phi\Pi$ ; 7) неклассифицированную — при несоответствии заболевания любому из перечисленных критериев.

Выступление заведующей кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской медицинской академии последипломного обучения, заслуженного деятеля науки и техники Украины, доктора медицинских наук, профессора Веры Иосифовны Целуйко было посвящено проблеме ФП при гипертрофической кардиомиопатии



(ГКМП). Одним из вариантов клинического течения ГКМП является ее манифестация в виде ФП со всеми осложнениями, присущими этой аритмии. В частности, присоединение ФП повышает риск тромбоэмболии (особенно ишемического инсульта), внезапной смерти, СН. Распространенность ФП при ГКМП составляет примерно 25%, что в 4 раза больше, чем в общей популяции. Нередко ФП протекает бессимптомно и обнаруживается случайно во время амбулаторного обследования. Поэтому пациенты с ГКМП, даже если они не предъявляют никаких жалоб, должны ежегодно проходить холтеровское мониторирование ЭКГ.

Четырехлетняя летальность среди больных ГКМП составляет 25-30%. Об этом свидетельствуют, в частности, результаты исследования, проводившегося в клинике Мауо с 1975 по 2012 год (n=3673), которые показали, что летальность у пациентов с ГКМП на протяжении этого периода составляла 29%.

Если пароксизм ФП привел к гемодинамической нестабильности, рекомендуется проведение электрической кардиоверсии. В остальных случаях альтернативным подходом, позволяющим восстановить синусовый ритм, служит использование амиодарона, который пациенты должны принимать и после кардиоверсии (для контроля ритма).

Амиодарон рассматривается как препарат выбора для контроля синусового ритма у пациентов с ГКМП и толщиной стенки (TC) ЛЖ >14 мм. По сути, это означает, что прием амиодарона имеет преимущества у всех больных ГКМП, поскольку критерием диагностики данного заболевания является гипертрофия ЛЖ >15 мм. Кстати, для того чтобы отдать предпочтение амиодарону, не нужно учитывать генез гипертрофии ЛЖ. Если ТС ЛЖ >14 мм, то при любой патологии (например, АГ, аортальном пороке и пр.) амиодарон как препарат, удерживающий синусовый ритм, имеет явные преимущества, в том числе по профилю безопасности, перед антиаритмическими средствами I класса.

Руководитель Волынского областного центра кардиоваскулярной патологии, профессор, доктор медицинских наук Андрей Владимирович Ягенский выступил с докладом «Хронические суправентрикулярные аритмии».



Многофокусная предсердная тахикардия (МФПТ), как правило, служит проявлением тяжелого заболевания сердца или хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) с выраженной гипоксией. МФПТ регистрируется у 0,05-0,38% госпитализированных пациентов обычно старших возрастных групп (65-80 лет) и характеризуется высокой (20-55%) внутрибольничной летальностью, что объясняется тяжестью сердечной патологии. Часто трансформируется в ФП. Диагностические критерии МФПТ: узкие неритмичные комплексы QRS; ЧСС 100-130 в минуту; зубцы Р разной конфигурации (≥3), располагающиеся перед комплексами QRS; между зубцами отчет-

ливо прослеживается изолиния; интервалы PP и PQ нерегулярные; индукция или купирование тахикардии с помощью стимуляции невозможны. Лечение сводится к терапии основного заболевания, в том числе оксигенации (при XO3Л). Эффективность антагонистов кальция для восстановления ритма составляет 20-50% (при внутривенном введении верапамила). Более эффективны  $\beta$ -адреноблокаторы (до 70%). Однако ни антагонисты кальция, ни  $\beta$ -адреноблокаторы нельзя вводить пациентам с тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ. Кроме того,  $\beta$ -адреноблокаторы противопоказаны при бронхообструктивном синдроме. Это объясняет, почему при МФПТ часто отдают предпочтение амиодарону, эффективность которого также достигает 70%.

Важным вопросом является контроль ЧСС у больных с ФП. Уровень ЧСС у большинства пациентов с постоянной формой ФП следует снижать до 110 уд/мин. Необходимость выбора мягкой тактики контроля ЧСС объясняется тем, что при ФП систола предсердий отсутствует. Как следствие, исчезает атриальная «надбавка» для ударного объема (примерно 3%), что закономерно приводит к снижению ударного объема. Поэтому повышение ЧСС можно расценивать как отчасти компенсаторную реакцию, которую нет необходимости избыточно подавлять. В ряде исследований было показано, что жесткий контроль ЧСС по сравению с мягким не имеет никаких преимуществ ни по влиянию на выраженность симптоматики, ни по воздействию на исход. Вместе с тем, потребность в жестком контроле может возникнуть, если у пациента формируется тахикарлиомиопатия

#### Клинический случай

назначать нельзя.

Пациент с дилатационной кардиомиопатией и ФП имеет СН, тяжесть которой соответствует III функциональному классу по NYHA. ЧСС в покое 120-130 в мин. Артериальное давление (АД) 100/80 мм рт. ст. Принимает бисопролол (5 мг/сут) и дигоксин (0,25 мг/сут).

Какой должна быть тактика лекарственного контроля ЧСС?

**Варианты ответа:** увеличить дозу бисопролола (до 10 мг/сут); увеличить дозу дигоксина (до 0,5 мг/сут); увеличить дозу обоих препаратов; добавить верапамил; добавить амиодарон. Большинство слушателей выбрали использование амиодарона.

Комментарий автора. Правильный ответ – добавить амиодарон. Рассмотрим логику этого выбора. Увеличение дозы бисопролола, очевидно, вызовет проблему артериальной гипотензии, поскольку исходный уровень АД у данного пациента достаточно низкий. Повышение дозы дигоксина также нежелательно, так как приведет к существенному возрастанию риска гликозидной интоксикации. Верапамил при систолической дисфункции ЛЖ противопоказан. В такой ситуации для контроля ЧСС следует воспользоваться препаратом резерва амиодароном. Именно в этом случае вполне оправданно его длительное назначение как средства, контролирующего ЧСС при ФП. Другим показанием для приема амиодарона служит ФП на фоне синдрома WPW, при котором ни β-адреноблокаторы, ни сердечные гликозиды, ни верапамил

Амиодарон (Кордарон) среди ААП занимает особое место. Разработанный в 1962 г. как антиангинальный препарат, он до настоящего времени остается наиболее часто применяемым АПП для больных как с суправентрикулярными, так и с желудочковыми нарушениями ритма. С использованием амиодарона проведено наибольшее количество клинических исследований, нежели с любым другим ААП. При этом результаты большинства рандомизированных исследований свидетельствуют, что амиодарон является одним из наиболее эффективных АПП в лечении практически всех видов сердечных аритмий.

В клинической практике амиодарон чаще других ААП используется при лечении злокачественных форм желудочковых и наджелудочковых аритмий, сопровождающихся тяжелой клинической симптоматикой и/или угрожающих жизни больного и вместе с тем рефрактерных к терапии обычными ААП. Амиодарон является средством выбора при лечении и профилактике нарушений сердечного ритма у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта, а также у больных с застойной сердечной недостаточностью как препарат, не оказывающий заметного отрицательного инотропного действия на миокард. Длительное применение амиодарона особенно оправданно у ных с желудочковыми тахиаритмиями и высоким риском внезапной коронарной смерти, включая пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Согласно последним рекомендациям ESC (2012) и Американской ассоциации сердца/Американского колледжа кардиологов/Общества ритма сердца (AHA/ACC/HRS, 2014), среди присутствующих на рынке Украины АПП амиодарон рекомендован как для восстановления, так и для поддержания синусового ритма у пациентов с ФП и органическим поражением сердца. Эти рекомендации, в частности, основаны на результатах исследования ALFA (S. Levy et al., 1999), участники которого более чем в 70% случаев имели органическое поражение сердца.

Таким образом, амиодарон на протяжении многих лет остается востребованным в повседневной клинической практике и препаратом выбора во многих клинических ситуациях.

Подготовил **Глеб Данин** 



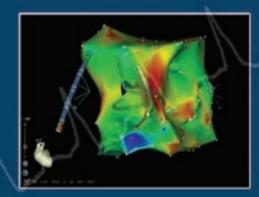


Національна академів медичних наук України
Міністерство охорони здоров'я України
Асоціація кардіологів України
Асоціація аритмологів України
ДУ "Національний науковий центр
"Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска" НАМНУ



## V науково-практична конференція Асоціації аритмологів України

19-20 травня 2015 року



### Інформаційне повідомлення

Місце проведення:

Готель «Русь», м. Київ, вул. Госпітальна, 4

Оргкомітет:

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» НАМН України Телефон для довідок: (044) 249-70-03, 275-66-22 E-mail: stragh@bigmir.net, org-vavilova@yandex.ru

## ІНФОРМАЦІЯ

# Поєднати приємне з корисним запрошує готель-резорт «Озерний край»!



Острівець краси та спокою серед численних озер, райський куточок на Землі серед пахучих оксамитових трав, територія казкового відпочинку— так називають комплекс «Озерний край» місцеві та відвідувачі.

Ця база відпочинку розташована приблизно за 20 км та в 25 хвилинах їзди від м. Львова у мальовничому та затишному містечку Пустомити.

До послуг гостей: • **зручні номери**;

- вишукані страви національної та європейської кухні, що здивують навіть найвимогливіших гурманів;
- унікальне поєднання чудових краєвидів, створених природою, та сучасних технологій:
- насичена екскурсійна програма;
- допомога в організації святкових урочистостей та романтичних подій;
- різноманітні дитячі розваги;
- можливість скористатися спортивним майданчиком, сауною, набути досвіду зимової риболовлі, оволодіти тонкощами більярду та настільного тенісу;
- мінізоопарк.

Готель-резорт «Озерний край» — не лише чудове місце для релаксу, а й прекрасний майданчик для бізнес-спілкування та налагодження ділових стосунків, проведення тренінгів, семінарів, круглих столів, майстер-класів і корпоративних заходів, адже тут наявні конференц-зали різних розмірів, необхідне додаткове обладнання (мультимедійний проектор, екран, DVD-програвач, фліпчарт та ін.), забезпечується якісне обслуговування кавабрейків та фуршетів. Для клієнтів розроблені спеціальні цінові пропозиції та знижки.

Хочете втекти від шаленого ритму мегаполісу? Відпочити з користю для душі та тіла? Владнати поточні робочі справи швидко та ефективно? Отримати європейський сервіс вищого ґатунку, не виїжджаючи за межі України? Це можливо!

Відвідайте готель-резорт «Озерний край» та переконайтесь на власні очі!

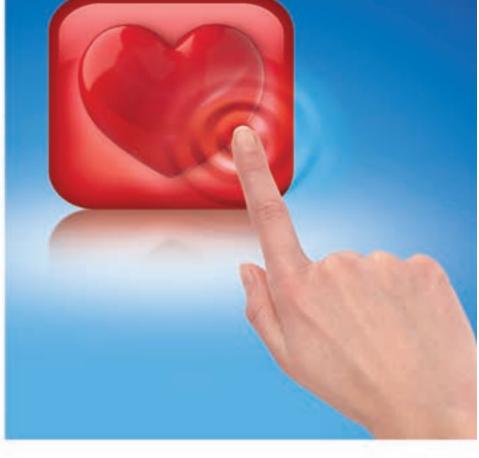
E-mail: restaurant@o-k.in.ua ICQ: 685812181 +38 (032) 247-16-20 +38 (067) 341-85-97 **Бронювання:** reservations@o-k.in.ua Готель-резорт «Озерний край» 81100, Львівська область, м. Пустомити, вул. Ставкова, 60

## КЛЮЧ ДО ЗДОРОВ'Я ВАШОГО СЕРЦЯ

## Бісопролол КРКА

бісопролол таблетки, вкриті оболонкою, по 5 мг і 10 мг





## Бісопролол КРКА\* клінічно еквівалентний оригінальному бісопрололу<sup>1</sup>

У дослідженні не виявлено статистично достовірних відмінностей у клінічній ефективності (гіпотензивній та антиішемічній дії) і безпеці між Бісопрололом КРКА та оригінальним бісопрололом.



rpytta. Cerextwoid Eroxaropi fieto-appriopisaemopia, Kog ATX CEF ABOT: @apmaistanorival виастивості. Бісогрозоп – це висхосолективний блокатор бета-церечер не винялих внутрішньої омнолонічненнямі вкумності та відносної мембраностаблітуючні эктивності. Він думонструк низьку сторідненість з бита-адрексредиттрани гладжи міжаю бронів та судин, а також з бета-адренорецеторанія, що відповіджеть за регутицію метабопому. Тому их привило, бісопровол не воливає на резистентність дикильних цилий та метаболічні ефекти, отосередновані бега-адренорецепторанає. При плертеной бісопролог понітні присмус рівні рему в пяцам. У пирогів зі стехнардню блокада ў-рецеторів знокую ігругву діятьність (ЧСС та ударний об'єм) і такам чаном зменшує потребу у какні. Тому бісопрологі є ефективник в укуненні або зненшенні свытомів стенокорді. **Показання**. Артеріально гіпертензія (АГ), Ішемічна звороба серця (ПС). Кронічна серцява недостатність (ПОН) зі эмжное октотное функція лікого штучочкі. Противоказання. Підпицно чутиність до бісопроволу або до будь-якої дохомінної речовини препарату, гостра СН або протигом епілузя декомпексації грцевкі неростатності, що вимагак внутрішны рапі; кардогенняй шок; АУ-бехкада другого або претього ступеня (без кардіостая онудом слабкост омусового аухіц; оновтрішниц блокаді; онитомалична браджеддін (NCC <60 yg/let), coextrovigravia ricoresola (CAT <100 seu gr.cr.); hoxica figorialariusa activia ябо такжа хромічна обструктивна дакіфункція легенів; такжі форми окласывної хвороби периферичних артерій або тякої форми свидрому Ройніг, фесиронісцитами, яка не пінуватась; метаболічний ацидіть. **Спосіб застосування та дози**, Таблетки препарату Бігогролол КРКА стід прийнити вранці, можна під час прийску биї. Їх слід новтати з рідиною не розжовую При необхідності таблетку можна подпити на рівні дози. Реконендована доза при АГ та ОС (стискирдя) становить 5-10 мг Т раз на день. Маковнальна доза становить 20 мг Т раз на день. Порвання ХСН бісогрополом потребує тигрування. Паціснти товинні напи стабочний cties (Ses roctpo) CH) we novemby alwaysess. Pleybasses Sicorpozoacos celg point-vessare noступово підвищуючи долу залежно від індивідуальної резиції провійнну: 1,25 мг — 2,5 мг — 1,75 мг. – 5 мг. – 7,5 мг. – 10 иг. 1 р/день. Макольйльна рекомендована доха стаковить 10 мг. toxasiwida kwittiglistswoch (NCL, AT) ta cawittowia opjurasi wyjoctatwoch. Ne otig spwiwistw тінування різко або зніннявати рекомондзявну дозу без попередньої консультації з лікарем, word reprovenue teamingst, codinues on wowe represents an histogeness characteristic Recorпотрібно приоргинили лікування, рекомендується поступоме зниження доли, тому що різне приличения може призвести до гострога погіршення стану падіонта. **Пюбічні реакції**, Найчастіце виникають такі побликі резиції, як готорний біль, хипакерочення, лідвицена втомпизиність. Части (1/100, <1/10) або дуже часто (1/10) нюкуть вминали: з боуг нерворительня СК, воронтта извори убо онаження в конфаках протустативны гототичная. Убраз ципикоео-вышкового принту: издога, блокиння, дарея, запор. Захольні розладу тиз порушення умни импётник астенія, ятоми. При толи будь-якого побликто ефекту або небожаної реанції стід проінформуваты пікари. **Увановка.** По 10 тиблеток у блістерс, по 30 ибо 90 тиблеток в ynaxolui, Karreropin nignyony, 3s praemow

Бієопролов КРКА. Силад: 1 киблетка містить 2,5 мг, 5 мг або 10 мг бісопролопу функциту. Лікарська форма. Таблетка; вкриті плітиовою оболожою. Фарманстерапентична

інформація для професійної діязьності мединики та фармацехтичних проційників. Повид Інформація могиться в інструкції для мединного застосивання презарату

108 «КРУА УКРАЙНА», 01015; м. Київ, вул. Старожаводницька, 13, ежціл «В-Г», офк. 127. Тел.: +380 44 354-26-68; факс: +380 44 354-26-67, e-mail: infossa@krka.biz, www.krka.sa

Toosstance: 1. Grigoriesa NY, Kuznetsov AN, Koroleva TV. Comparative evaluation of clinical efficacy and safety of the original drug and generic bisoproloi in patients with coronary heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. Серце 2012; 11 (4): 223-6.

<sup>\*</sup> Бісопролов КРКА зарестровання у різних країнах під різнихи названня. Представлене доспідження було проведене з препаратом під назвою Niperten.



## Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, **Kapqioxipypzia**»

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. Венцківський, 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
- 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
- В.Г. Майданник, 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»
- **Н.В. Пасєчнікова,** 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 фтизіатрії 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

### Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія» Засновник - Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Ігор Іванченко ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ Людмила Жданова DIHAHCORUM TIMPEKTOP Tergua Henvacora ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР Володимир Савченко **ШЕФ-РЕДАКТОР Наталя Очеретяна** ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР Станіслава Ш МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР Олексій Терещенко **МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР Ольга Радучич** ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ Ірина Назаренко

НАЧАЛЬНИК ВІЛЛІЛУ ВЕРСТКИ І ЛИЗАЙНУ Інна Мартиненко

Олена Дудко Наталія Лехтар НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ Наталія Семенов

МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ Юлія Башкірова INNA CORORNO Андрій Присяжнюк

АСИСТЕНТ ВІЛЛІПУ МАРКЕТИНГУ Яна Бойко НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА Івалін Крайче ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР Сергій Бадеха Свідоцтво КВ №14877-3848Р від 15.01.2009 р. Передплатний індекс 37639

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

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

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

ТОВ «Юнівест-Принт», м. Київ-54, вул. Дмитрівська, 44-б. Підписано до друку 27.02.2015 р. . Наклад 15 000 прим Замовлення №

Передилата з будь-якого місяця! У кожному відділенні «Укриошти»! За передплатними індексами:

Здоров'я України

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

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ» 37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОЇДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ, ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПЕЛІАТРІЯ» 37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

49561

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

НАШ САЙТ: www.health-ua.com

Архів номерів «Медичної газети «Здоров'я України» 3 2003 року



Здоров'я України 👊



## Дни аритмологии в Киеве

20 ноября 2014 года Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика и ГУ «Институт сердца МЗ Украины» провели VI научно-практический семинар «Дни аритмологии в Киеве», в ходе которого обсуждались актуальные вопросы диагностики и лечения нарушений сердечного ритма. Семинар прошел на базе Института сердца МЗ Украины.



Заведующий отделением нарушений ритма сердца ГУ «Институт сердца МЗ Украины» Александр Никола-



евич Грицай в докладе «Новые показания к имплантируемым системам» рассмотрел принципиальные положения Европейских рекомендаций по проведению электрокардиостимуляции (ЭКС; 2013), в которых, в частности, предложена новая классификация брадиаритмий. Идеология новой классификации сводится к следующему:

- 1) главным фактором при определении показаний для ЭКС служит не причина, а особенности клинического течения брадиаритмии;
- 2) перед выбором терапии следует убедиться, что аритмия имеет не внешний (обратимый), а внутренний (электрофизиологический) генез;
- 3) необходимо доказывать существование взаимосвязи между симптоматикой и брадиаритмией (бессимптомная синусовая брадикардия СБ повышает выживаемость больных и поэтому не требует ЭКС);
- 4) для диагностики и клинической оценки аритмий следует четко прописывать методы исследования и алгоритм их применения.

Брадикардия, которая может требовать проведения ЭКС, бывает персистирующей или интермиттируюшей. Персистирующая брадикардия обусловлена либо поражением синусового узла (СУ), либо атриовентрикулярной (АВ-) блокадой (на фоне синусового ритма или фибрилляции предсердий —  $\Phi\Pi$ ). Интермиттирующую брадикардию делят на электрокардиографически (ЭКГ-) документированную и недокументированную. Документированная брадикардия может быть внутренней (пароксизмальная АВ-блокада, синоатриальная (СА-) блокада и отказ СУ, ФП с медленным желудочковым проведением) и внешней, или функциональной (вагусно-индуцированные отказ СУ или АВ-блокада; идиопатическая, опосредованная аденозином, АВ-блокада). ЭКГ-недокументированную брадикардию допускают у пациентов с блокадой ножек пучка Гиса, рефлекторным (в тилт-тесте, при синдроме каротидного синуса) и необъяснимом синкопе.

Как указывалось ранее, причины брадикардий могут быть внутренними и внешними. К внутренним относятся идиопатическая (возрастная) дегенерация; ишемическая болезнь сердца; инфильтративные поражения миокарда (саркоидоз, амилоидоз, гемохроматоз); диффузные заболевания соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия); врожденная патология (в том числе поражения СУ, АВ-узла) и редкие генетические синдромы (например, миотоническая дистрофия, митохондриальная болезнь, первичный дефект проводящей системы и др.); инфекции (миокардиты, эндокардиты, дифтерия, тифоидная лихорадка, грамотрицательный сепсис, болезнь Чагаса, лаймская болезнь); кардиохирургические вмешательства (замена сердечных клапанов, трансплантация сердца); АВ-блокада вследствие катетерной абляции. Внешними причинами являются физические перегрузки (в частности, занятия спортом); парасимпатические рефлексы – вазовагальные, ситуативные (при мочеиспускании, дефекации, глотании, кашле, после приема пищи) либо вследствие синдрома каротидного синуса; идиопатическая пароксизмальная АВ-блокада; побочные эффекты лекарств; кокаиновая интоксикация; электролитный дисбаланс (гипо-/гиперкалиемия); нарушения обмена веществ (при гипотиреозе, гипотермии, неврогенной анорексии); неврологические расстройства (повышение внутричерепного давления, опухоли центральной нервной системы); синдром обструктивного апноэ во сне.

У больных с синкопальным синдромом, обусловленным брадикардией, после первичного обследования может потребоваться проведение ЭКГ-мониторинга и/или использование провоцирующих (лабораторных) методик. ЭКГ-мониторинг реализуется с помощью холтеровского мониторирования (ХМ), удаленной амбулаторной телеметрии, внешнего или имплантированного петлевого устройства для регистрации ЭКГ. К провоцирующим методикам относят массаж каротидного синуса, тилт-тест, электрофизиологическое исследование (ЭФИ), нагрузочные пробы. Выбор той или иной разновидности ЭКГ-мониторинга зависит от частоты симптоматики. Если она манифестирует ежедневно, применяют суточное ХМ ЭКГ или внутригоспитальное телеметрическое мониторирование. При появлении 1 раз в 2-3 сут XM ЭКГ продлевают до 48-72 ч либо прибегают к внутригоспитальной телеметрии. Еженедельная симптоматика – показание для ХМ ЭКГ в течение 7 сут либо использования внешнего петлевого устройства для регистрации ЭКГ. Клиническая манифестация с частотой 1 раз в месяц требует 2-/4-недельной регистрации ЭКГ с помощью внешнего петлевого устройства. Наконец, в случае, когда симптомы возникают реже, петлевое устройство необходимо имплантировать. Следует иметь в виду, что диагностическая ценность этого метода зависит от продолжительности наблюдения: если оно длится 2 года, ценность составляет 40-53%, пролонгация до 4 лет повышает ее до 80%.

Для иллюстрации рассмотрим клинический случай: у 74-летней женщины, которая вела активный образ жизни, отмечались множественные необъяснимые эпизоды синкопе, а также страх смерти и потери сознания. Расширенное обследование, в том числе неврологическое, результатов не дало. Помимо прочего, пациентке выполняли ЭКГ, ХМ ЭКГ, регистрацию с помощью наружного event-recorder, массаж каротидного синуса. Было высказано предположение о возможности эпилепсии, в связи с чем назначили противосудорожную терапию. Кроме того, имплантировали монитор Reveal. Лишь через 1 год от начала наблюдения удалось зарегистрировать эпизод брадикардии с асистолией, длившейся до 6 с и сопровождавшейся синкопе. Противосудорожную терапию отменили, имплантировали DDDS ЭКС, после чего эпизоды синкопе больше не наблюдались.

При персистирующей брадикардии имплантация ЭКС взрослым пациентам показана в следующих случаях: 1) поражение СУ — если симптоматика однозначно обусловлена брадикардией (I, B) или вероятно (т.е. в отсутствие убедительных доказательств) связана с ней (IIb, C); 2) приобретенное поражение АВ-узла — при АВ-блокаде III или II (тип 2) степени независимо от наличия симптоматики (I, C) и II степени (тип 1) при манифестации симптомов либо локализации блока, по данным ЭФИ, на уровне пучка Гиса или ниже (IIa, C). Имплантация ЭКС не показана (III, C), если: 1) СБ или АВ-блокада вызваны обратимыми причинами; 2) СБ протекает бессимптомно.

Как правило, дисфункция СУ возникает вследствие избирательного поражения проводящей системы сердца. Риск развития сопутствующей АВ-блокады имеет тенденцию увеличиваться с возрастом и составляет до 10% в год. Точные предикторы возникновения АВ-блокады не известны. По данным рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) DANPACE, в качестве таких предикторов могут выступать возраст пациента и размеры левого предсердия (ЛП). Необходимо иметь в виду, что доказательная база ЭКС как метода, повышающего выживаемость больных с дисфункцией СУ, недостаточна. Тем не менее это лечение облегчает симптоматику и улучшает качество жизни, вследствие чего имплантация ЭКС таким пациентам проводится по абсолютным показаниям. При АВ-блокаде II-III степени ЭКС доказано улучшает прогноз.

После принятия решения об имплантации ЭКС больным с дисфункцией СУ и нормальным АВ-проведением необходимо выбрать режим стимуляции: двухкамерная стимуляция (DDD) предпочтительнее изолированной предсердной — AAI (I, B), а оба эти режима имеют преимущества перед желудочковой стимуляцией – VVI (I, A). Сравнению режимов ЭКС (DDD; n=708 vs AAI; n=707) посвящено РКИ DANPACE. Было выяснено, что в сопоставляемых группах уровни общей смертности одинаковы. В то же время режим ААІ ассоциируется с более высоким риском развития ФП (р=0,024) и необходимостью повторных вмешательств (22,1 vs 11,9%; p<0,001), частота осложнений при которых составляет 16,7%. Нежелательность правожелудочковой стимуляции объясняется тем, что она является фактором риска развития ФП и декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН). Так, по данным РКИ MOST, увеличение частоты правожелудочковой стимуляции на 1% приводит к возрастанию риска ФП на 1% и госпитализаций в связи с XCH на 5,4%. В РКИ DAVID было продемонстрировано, что если частота правожелудочковой стимуляции достигает >40%, это повышает риск летального исхода вследствие XCH. В то же время при двухкамерной ЭКС, предусматривающей минимизацию желудочковой стимуляции, риск ФП снижается на 40% (РКИ SAVE-PACe).

Функцию частотной адаптации можно применять при манифестной хронотропной недостаточности. Потребность в частотной адаптации и ее эффективность следует оценивать на протяжении всего периода наблюдения (IIa, C). Программирование должно снизить вероятность желудочковой стимуляции, что, в свою очередь, способствует профилактике ФП (IIa, В). Режимы DDD и AAI не нужно использовать при постоянной или длительно персистирующей ФП, если у пациента не запланировано восстановление синусового ритма (III, C).

Доцент кафедры функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Виктор Александрович Куць



выступил с докладом «Синдром слабости синусового узла: диагностика, показания для кардиостимуляции». Синдром слабости СУ (СССУ) — клинико-электрокардиографический синдром, в основе которого лежит структурное поражение СУ, его неспособность нормально выполнять роль водителя ритма и/или обеспечивать регуляр-

ное проведение синусовых импульсов к предсердиям, что сопровождается соответствующей симптоматикой. Термин «синдром слабости синусового узла» был предложен в 1965 г. В. Lown. Частота СССУ среди пациентов кардиологического профиля составляет 3:5000. Для изучения функций СУ используют следующие методы: 1) базовый автоматизм — медикаментозная денервация СУ; 2) хронотропизм — проба с физической нагрузкой; 3) СА-проведение — наличие/отсутствие синусовых пауз; 4) обеспечение ритмовождения после аритмического события — длительность паузы после предсердной экстрасистолы, пароксизмов ФП/трепетания предсердий/суправентрикулярной тахикардии (СВТ) или стимуляции предсердий.

Выделяют следующие ЭКГ-проявления СССУ: 1) стойкая СБ или заместительные ритмы; 2) хронотропная недостаточность — отсутствие адекватного (>100 в мин) увеличения частоты сердечного ритма (ЧСР) при физических нагрузках; 2) нарушения СА-проведения — СА-блокады II-III степени, остановка СУ; 4) синдром «бради-/тахиаритмии». СБ в зависимости от этиологии бывает: 1) физиологической —

16

ночной, связанной с возрастом, ортостатической, семейной, ваготонической, конституциональной, спортивной; 2) ситуационной — церебральной, дисгормональной, гиподинамической, дистрофической, ишемической, медикаментозной, послеоперационной, рефлекторной; 3) СССУ — патологически стойкая/прогрессирующая брадикардия без явных причин. По данным мультифакторного анализа, бессимптомная СБ обладает протективным эффектом (относительный риск 0,78; 95% доверительный интервал 0,65-0,94; р<0,05). Именно поэтому так важно доказать взаимосвязь между симптоматикой и СБ.

Согласно А.Н. Турову (2012), для больного, не предъявляющего жалобы на редкий пульс, но имеющего длительную (>5 лет) и стойкую брадикардию с ЧСР <45 в мин, характерен такой клинический профиль: внезапная сердечная смерть (3%); синкопе (5%); хронические нарушения мозгового кровообращения (33%); брадизависимая ХСН (33%); полиорганная патология (70%); вторичная (брадизависимая) ФП (75%); вторичная артериальная гипертензия — АГ (80%).

Различают такие клинические формы СССУ: 1) симптомную (синкопе, головокружения, снижение толерантности к физической нагрузке, ФП/трепетание предсердий — ТП); 2) асимптомную (брадиаритмии, диагностированные с помощью ЭКГ и ХМ ЭКГ); 3) латентную (брадиаритмии отсутствуют, дисфункцию СУ обнаруживают лишь посредством ЭФИ); 4) фармакозависимую (брадиаритмии, вызванные среднетерапевтическими дозами препаратов). Стадии СССУ: 1 — доклиническая, 2 — брадикардическая, 3 — тахи-/брадикардическая, 4 — тахикардическая. В зависимости от отсутствия/наличия поражений АВ-узла выделяют: 1) изолированную дисфункцию СУ; 2) бинодальную болезнь; 3) СССУ с нарушением АВ-проводимости.

Принципиальные положения, которых необходимо придерживаться при диагностике брадиаритмий с помощью ХМ ЭКГ: 1) отмена всех препаратов, влияющих на функцию СУ; 2) длительность мониторинга 24-48 ч; 3) трехкратное выполнение физических нагрузок средней интенсивности и пробы Вальсальвы (или иной вагусной пробы); 4) расчет ЧСР по 10 интервалам Р-Р.

При этом нормальными считают такие функциональные параметры СУ: 1) ночная минимальная ЧСР >35 в мин, средняя >40 в мин; 2) дневная минимальная ЧСР >40 в мин, максимальная ЧСР >100 в мин, средняя ЧСР >50 в мин; 3) среднесуточная ЧСР >50 в мин; 4) наличие СА-блокады ІІ ст. (І тип) с паузами до 2000 мс; 5) постэкстрасистолическая пауза до 1800 мс; 6) миграция водителя ритма по предсердиям; 7) синусовая аритмия. Диагностическая ценность этих критериев резко возрастает при их комбинированной оценке.

Изучена информативность изолированного использования ЧСР как критерия СССУ: ночная минимальная ЧСР <40 в мин -1%; дневная минимальная ЧСР

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ

МЕДИЧНИХ НАУК

УКРАЇНИ

<40 в мин — 79%; ночная средняя ЧСР <40 в мин — 88%; дневная средняя ЧСР <55 в мин — 29%; среднесуточная ЧСР <50 в мин — 87%; максимальная ЧСР <100 в мин; пауза 2,5-3 с — 23%; пауза >3 с — 39%. Иногда СССУ диагностируют благодаря длительным паузам, возникающим после прекращения СВТ. Нормативы таких пауз определяются характером СВТ: нестойкая (до 30 с) — до 1,8 с; стойкая — до 2,5 с; стойкая (на фоне антиаритмической терапии) — до 3-3,5 с; постоянная (1 мес) — до 4 с.

Лечебная тактика при брадиаритмиях в общих чертах сводится к следующему: при нарушениях гемодинамики/угрозе асистолии - атропин внутривенно, временная ЭКС или бета-адреномиметики внутривенно: если же гемодинамика стабильна, а угроза асистолии отсутствует, показано интенсивное наблюдение. Лечебная тактика при синдроме «бради-/тахикардии»: пароксизм ФП/ТП у пациентов без ЭКС при ЧСР 130-160 в мин – дигоксин внутривенно; восстановление синусового ритма – новокаинамид внутривенно; профилактика повторных пароксизмов ФП/ТП – имплантация ЭКС, назначение антиаритмических средств. Принципиальные положения, которыми руководствуются при обсуждении вопроса о целесообразности имплантации ЭКС: 1) четко обозначенная ЧСР, ниже которой ЭКС показана в 100% случаев, отсутствует; 2) наиболее важное значение имеет доказанная связь между симптоматикой и брадиаритмией; 3) вполне оправданы попытки ЭКГ-документации во время синкопе.

Выбор режима ЭКС при СССУ: 1) стойкая брадикардия: а) хронотропная недостаточность — DDDR + AVM, AAIR; б) без хронотропной недостаточности — DDD + AVM, AAI; 2) интермиттирующая брадикардия — DDDR + AVM, DDDR без AVM, AAIR. Критерии угрожающих брадиаритмий: 1) синдром Морганьи-Эдемса-Стокса или его эквиваленты; 2) острая левожелудочковая недостаточность; 3) артериальная гипотензия или ангинозный приступ; 4) прогрессирующее снижение ЧСР или нестабильная частота желудочковых сокращений; 5) повышенная эктопическая активность желудочков.

Доклад доктора медицинских наук, профессора Львовского национального медицинского университета им. Даниила Галицкого Юрия Андреевича Иванива был посвящен проблемам диагностики системных тромбо-эмболий. Известно, что каждый шестой инсульт имеет кардиальное происхождение. Анализ причин 750 000 инсультов, развившихся в течение 1 года, который был проведен в США, показал, что на долю  $\Phi\Pi$  приходится 7% случаев, ХСН — 4%, острого инфаркта миокарда — 2%, прочих причин (клапанных протезов, дефекта межпредсердной перегородки, инфекционного эндокардита) — 2%. Своевременная идентификация потенциального источника тромбоэмболии позволяет эффективно предупреждать это осложнение.



Частота обнаружения  $\Phi\Pi$  зависит от возраста обследуемых. Так, у 60-69-летних пациентов этот по-казатель составляет 1%, в возрасте 70-75 лет — 5%, а у лиц старше 80 лет — 10%.

У пациентов в возрасте >65 лет с изолированной  $\Phi\Pi$  без структурного поражения сердца риск инсульта низкий (1% в год). Умерен-

ный риск (3,5%) констатируют у пациентов с АГ при отсутствии других факторов риска. Высокий риск  $(\ge 8\%)$  развития инсульта имеют пациенты с уровнем систолического артериального давления  $\ge 8\,160\,$  мм рт. ст.; дисфункцией левого желудочка — ЛЖ (ХСН в течение последних 3 мес или фракция выброса ЛЖ  $\le 25\%$ ); инсультом либо транзиторной ишемической атакой в анамнезе; женщины в возрасте старше 75 лет.

Благодаря проведению трансторакальной эхокардиографии можно оценить общую анатомию сердечных структур, функцию желудочков и клапанного аппарата, определить размеры камер сердца. При этом необходимо учитывать следующее: 1) постоянная ФП приводит к ремоделированию ЛП, в частности к увеличению его размеров; 2) восстановление синусового ритма иногда способствует нормализации размеров ЛП; 3) переднезадний размер не всегда отображает дилатацию ЛП, с этой целью более информативен его объем; 4) увеличение объема ЛП ассоциируется с низкой вероятностью успешного проведения кардиоверсии/удержания синусового ритма после его восстановления. В качестве нормативных используют такие размеры ЛП: переднезадний 2,2-4,1 см, медиолатеральный 2,5-6,0 см, верхненижний 3,1-6,8 см, объем 20-60 мл, индекс объема  $20\pm6$  мл/м<sup>2</sup>, площадь поперечного сечения 9-23 см<sup>2</sup>.

Обнаруживаемый на ЭхоКГ стаз крови в ЛП может иметь различную выраженность — от спонтанного эхоконтрастирования до «осадка» (sludge). Спонтанный эхо-контраст отражает усиленную агрегацию тромбоцитов, наличие фибриногена и существенное замедление кровотока. Это сочетается с дальнейшим образованием тромбов и возникновением тромбоэмболических осложнений. Показана отчетливая отрицательная корреляция между пиковой скоростью оттока из ушка ЛП и спонтанным эхо-контрастированием в нем. Важно знать, что антикоагулянты не влияют на спонтанное эхо-контрастирование. «Осадок» - следующий этап тромбообразования – усиленная эхогенность в ЛП или его ушке без четких признаков тромбоза. Однако тромбы диаметром до 2 мм эхокардиографически обнаружить достаточно сложно. Для выявления тромбов в ЛП или его ушке методом выбора является чреспищеводная эхокардиография, чувствительность и специфичность которой достигают 95-100%.

Подготовил **Глеб Данин** 



## Постанова Президії НАМН України

м. Київ

12 лютого 2015 р.

### Про вплив стресу на серцево-судинні захворювання в сучасних умовах України

тяжкохворих у Центрі. Подібна ситуація спостерігається і в інших закладах НАМН України та іншого підпорядкування. Це особливо стосується військовослужбовців і мирних громадян, постраждалих під час проведення антитерористичної операції і яким зараз надається допомога в медичних закладах держави. Тому, ураховуючи значне погіршення ситуації щодо серцево-судинної захворюваності населення України в умовах хронічного стресу, велике соціальне значення цієї проблеми і недостатнє наукове вивчення, Президія НАМН України

### ПОСТАНОВЛЯЄ:

- 1) Налагодити тісну співпрацю з медичними службами силових структур держави у вивченні проблеми здоров'я населення в умовах стресу.
- 2) Провести конференцію «Стрес та серцево-судинні захворювання: національна стратегія в сучасних умовах України» 4-5 березня 2015 р. на базі ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України».
- 3) Присвятити XVI Національний конгрес кардіологів України, який відбудеться 23-25 вересня 2015 р. у м. Києві,

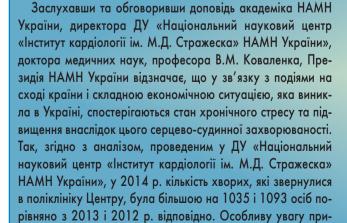
- проблемі «Стрес і серцево-судинні захворювання».
- 4) При плануванні науково-дослідних робіт на 2016-2018 рр. вважати найбільш пріоритетними теми, що стосуються організації медичної допомоги потерпілим унаслідок бойових дій.
- 5) При виконанні науково-дослідних робіт, спрямованих на вивчення патологій, пов'язаних зі стресом, розглянути можливість широкого комплексування між закладами НАМН України та установами іншого підпорядкування.
- 6) Координацію організаційно-методичної та науковопрактичної роботи щодо проблеми впливу стресу на розвиток та перебіг серцево-судинних захворювань забезпечити ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України».

Президент, академік НАМН України

А.М. Сердюк

Головний учений секретар, член-кореспондент НАМН України

В.А. Міхньов



вертає значне збільшення в 2014 р. госпіталізації у відділення реанімації хворих із гострим інфарктом

міокарда (на 19,9 і 39,3% порівняно з 2013 і 2012 р. відпо-

відно). Загалом за минулий рік суттєво збільшився відсоток

Здоров'я" України"

кардіологія • інтерв'ю Здоров'я України°

## Эффективная антиангинальная терапия: новые возможности в Украине

Эффективное лечение стабильной стенокардии остается сегодня одной из наиболее актуальных проблем кардиологии. Роли оптимального медикаментозного лечения в улучшении прогноза, течения заболевания и повышении качества жизни пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС), а также новым возможностям оптимизации антиангинальной терапии посвящено интервью с руководителем отдела атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца ННЦ « Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктором медицинских наук, профессором Михаилом Илларионовичем Лутаем.

Согласно данным исследований в последние годы в европейских странах наблюдаются тенденции, свидетельствующие об изменении уровня смертности от ИБС. Какова динамика данного показателя в Украине, которая также является частью Европы?

– В Европе, как и во всем мире, ИБС занимает ведущие позиции в структуре смертности населения. Однако если в Западной Европе наблюдается тенденция к снижению смертности от ИБС, то в Украине этот показатель, по данным официальной статистики, прогрессирует. Даже с поправками на неточную статистику уровень смертности от ИБС в нашей стране остается высоким, что неудивительно, учитывая, что на сердечно-сосудистую (СС) заболеваемость и смертность оказывают значимое влияние социально-экономические факторы. В последние годы даже в развитых странах низкий социально-экономический статус рассматривают как фактор риска: установлено, что у лиц с более высоким социальным положением реже развивается СС-патология, они ведут более здоровый образ жизни и более склонны к проведению первичной профилактики.

Если же говорить о медицинских аспектах смертности от ИБС, то возможности первичной и вторичной профилактики при этом заболевании тесно связаны с внедрением современных методов лечения ИБС — медикаментозных, интервенционных/хирургических, особенно в области оказания ургентной помощи пациентам с острой патологией.

## **?** Какие проблемы в области лечения хронической ИБС наиболее актуальны на сегодня в мире и в Украине?

- Одной из наиболее актуальных проблем в лечении ИБС остается борьба с симптомами стенокардии. В большинстве европейских стран распространенность стенокардии составляет 20-40 тыс. случаев на 1 млн населения. В многоцентровом проспективном реестре по оценке инфаркта миокарда PREMIER с участием стационарных и амбулаторных пациентов в США показано, что приблизительно у одного из пяти больных через год после госпитализации по поводу инфаркта миокарда отмечается приступ стенокардии. При этом приблизительно в одном из пяти случаев симптомы стенокардии проявлялись ежедневно или еженедельно (Т.М. Maddox, 2008).

В Украине стенокардия у пациентов с ИБС встречается гораздо чаще, и их клинический статус в целом более тяжелый, несмотря на медицинское наблюдение и лечение. Это наглядно демонстрируют данные международных исследований и крупных регистров, в которых участвуют украинские центры. Так, у большинства наших пациентов (порядка 86%) отмечаются симптомы стенокардии, из них 36% больных

имеют стенокардию III функционального класса. Такая ситуация свидетельствует о необходимости оптимизации проводимых вмешательств, что подразумевает как повышение доступности современных методов реваскуляризации миокарда (стентирования коронарных артерий, аортокоронарного шунтирования), так и удовлетворение потребности в новых антиангинальных препаратах. Важность работы в этих направлениях подчеркивает тот факт, что частота и тяжесть приступов стенокардии влияют на прогноз пациентов с ИБС.

## **?** Как можно охарактеризовать связь между тяжестью течения стенокардии и прогнозом больных ИБС?

Эта связь была установлена в ходе проведения крупных международных регистров пациентов с ИБС: показано, что наличие только немой ишемии или симптомов стенокардии в меньшей степени связано с частотой серьезных ССсобытий, тогда как при сочетании ишемии и симптомов стенокардии частота этих осложнений достоверно увеличивается. Установлено также, что высокая частота приступов стенокардии повышает риск госпитализаций, связанных с СС-патологией, у стабильных пациентов с острым коронарным синдромом (OKC) в анамнезе (D. Morrow et al., 2007; S.V. Amold et al., 2009).

Больные с хронической ИБС — пациенты с ишемией и стенокардией относятся к категории наиболее тяжелых, требующих активного вмешательства, назначения интенсивной антиангинальной терапии, направления на коронароангиографическое исследование (КАГ) и решения вопроса о реваскуляризации миокарда. Однако было бы неверно полагать, что выполнение реваскуляризации миокарда инвазивным или хирургическим методом является решением всех проблем пациентов с ИБС.

## Существует ли сегодня проблема противопоставления консервативных и оперативных методов лечения ИБС? В каких ситуациях следует решать вопрос о направлении пациентов с ИБС на КАГ и реваскуляризацию миокарда?

- В настоящее время актуален комплексный подход к лечению ИБС, противопоставление и сравнение консервативных и оперативных методов является неправильным. В новых европейских рекомендациях по лечению ИБС схема веления пашиентов предполагает обсуждение с ними всех путей решения проблемы уже с момента постановки диагноза. На мой взгляд, необходимо сразу взвешивать все «за» и «против» в отношении пелесообразности выполнения реваскуляризации миокарда. Если мы имеем дело с пациентом очень высокого риска (с множественным поражением коронарных артерий, поражением ствола левой коронарной артерии, низкой фракцией выброса, сахарным диабетом

(СД) 2 типа, низкой толерантностью к физической нагрузке), который хочет продолжать вести активный образ жизни и полностью избавиться от приступов стенокардии, то его следует направить на КАГ. Для решения этого вопроса врач при постановке диагноза должен использовать диагностические методы (нагрузочные пробы и т.д.), а также специальные шкалы стратификации риска, которые представлены в современных международных рекомендациях (европейских и американских) по лечению ИБС. Важно понимать, что речь идет о шкалах для пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза, но не о шкале SCORE.

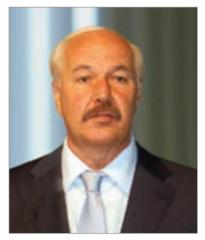
Однако врач должен осознавать и уметь объяснить больному, что реваскуляризация миокарда с помощью перкутанных вмешательств или аортокоронарного шунтирования не является решением проблемы ИБС. Даже у пациентов с успешной реваскуляризацией функциональное восстановление миокарда не происходит сразу же после процедуры, а у части больных наблюдается возобновление приступов через определенное время. По разным данным и в зависимости от вида реваскуляризации симптомы стенокардии возобновляются в течение 2 лет приблизительно в 25% случаев. Но самое главное – эффективно повлиять на прогноз пациента с ИБС возможно только путем назначения оптимальной медикаментозной терапии. Следует также учитывать, что у большого количества пациентов проведение реваскуляризации невозможно по разным причинам, связанным с сопутствующими заболеваниями, экономическими факторами и др. У таких больных максимально эффективная антиангинальная терапия является единственной возможностью повышения качества жизни и уменьшения тяжести течения ИБС. Таким образом, оптимальная медикаментозная терапия — важнейшее направление лечения ИБС, и назначать ее следует сразу, в день постановки диагноза, независимо от дальнейшей тактики ведения пациента.

## **?** Что такое оптимальная медикаментозная терапия в лечении стабильной стенокардии и чем должен руководствоваться кардиолог/семейный врач при ее назначении?

- Оптимальная медикаментозная терапия при стабильной ИБС подразумевает назначение препаратов для устранения симптомов стенокардии (ангинозной боли) и препаратов, влияющих на прогноз (статинов, антитромботических средств, ингибиторов АПФ).

Если говорить об оптимальной антиангинальной терапии, то это комбинация, как правило, двух препаратов: бетаадреноблокатора (БАБ) и дигидропиридинового антагониста кальция (АК) или нитропрепарата.

При лечении пациентов со стенокардией мы прежде всего ориентируемся



**И. И. Лутай** 

на рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению ИБС (ESC, 2013), которые в наибольшей степени адаптированы к условиям европейских стран (в том числе стран Восточной Европы) и на основе которых созданы новые рекомендации Украинского общества кардиологов. Полезна также информация, которую мы получаем из американских (ACC/AHA, 2012) и британских рекомендаций (NICE, 2011).

В европейских рекомендациях в перечень препаратов первой линии терапии включены нитраты короткого действия, БАБ, ЧСС-замедляющие и дигидропиридиновые (при низкой ЧСС) АК. К препаратам второй линии отнесены ивабрадин, никорандил (не зарегистрирован в Украине), ранолазин и триметазидин. Выбор среди этих препаратов осуществляется в зависимости от исходной ЧСС, переносимости и других индивидуальных особенностей пациента.

## С какими трудностями сталкивается врач при выборе и проведении антиангинальной терапии? Всегда ли антиангинальная терапия повышает качество жизни больного со стабильной стенокардией?

- Первоочередная проблема, известная многим врачам, - недостаточная эффективность антиангинальной терапии в снижении частоты приступов стенокардии и повышении толерантности к физической нагрузке. Как правило, мы назначаем комбинации антиангинальных средств, поскольку на монотерапию любым препаратом, в том числе БАБ и АК, отвечают только 60-70% больных. Однако нередки ситуации, когда даже на фоне комбинированной антиангинальной терапии значимого прироста толерантности к физической нагрузке не наблюдается и качество жизни пациента не улучшается. Не менее распространенная ситуация - непереносимость нитратсодержащих препаратов, одним из частых побочных эффектов которых является выраженная головная боль. Кроме того, через определенный промежуток времени развивается толерантность к нитратам, и в периоды их вынужденной отмены больные с приступами стенокардии остаются без эффективной

Проблема низкой эффективности антиангинальной терапии тесно связана с другой – ограниченным выбором антиангинальных средств. Например, не существует данных, подтверждающих эффективность применения органических нитратов длительного действия в качестве дополнительной терапии у пациентов, которые уже принимают БАБ и/или АК. При неэффективности комбинации двух препаратов с гемодинамическим механизмом действия целесообразным является добавление к ним третьего, не обладающего гемодинамическими эффектами, а таких средств немного в нашем распоряжении. Таким

www.health-ua.com KAРДІОЛОГІЯ • ІНТЕРВ'Ю

образом, результаты борьбы с симптомами стенокардии во многих случаях неудовлетворительны, в связи с чем очевидна потребность в новых эффективных антиангинальных средствах. Хорошей новостью и настоящим событием, учитывая небогатый выбор антиангинальных препаратов, является появление на нашем рынке ранолазина (Ранекса).

## **?** Какое место занимает ранолазин в международных рекомендациях?

Во всех руководствах - ESC, ACC/AHA, NICE – ранолазин занимает приблизительно одинаковые позиции: он рекомендован в качестве дополнительной терапии к тралиционным антиангинальным средствам, а также для лечения пациентов со стабильной стенокардией при неэффективности/непереносимости БАБ и АК или наличии противопоказаний к применению этих препаратов. Исходя из последних доказательных исследований, ранолазин при моно- и комбинированной терапии по эффективности не уступает традиционным антиангинальным средствам в отношении увеличения толерантности к физической нагрузке.

Жак можно обозначить роль ранолазина в лечении особых категорий пациентов с ИБС: не ответивших на предшествующую антиангинальную терапию, с коморбидными состояниями, с противопоказаниями к назначению препаратов первого ряда (хроническим обструктивным заболеванием легких — ХОЗЛ, СД, нарушениями ритма и проводимости)?

В европейских рекомендациях указывается, что ранолазин можно назначить в дополнение к препаратам первого ряда или заменить их в особых случаях. К таким случаям относятся наличие ХОЗЛ, СД, AV-блокады II степени. Возможность замены БАБ и АК ранолазином целесообразно также рассмотреть у пациентов с очень низким уровнем артериального давления (АД). У перечисленных категорий больных назначение ранолазина — это возможность повлиять на симптомы стенокардии, улучшить переносимость физической нагрузки и течение заболевания, повысить качество жизни.

## **В** каких странах используют ранолазин?

 Ранолазин — антиангинальный препарат, который появился на рынках Европы и США сравнительно недавно после многочисленных клинических исследований. В настоящее время он зарегистрирован в качестве дополнительной антиангинальной терапии при стабильной стенокардии в США, странах Западной и Восточной Европы, Ближнего Востока, Латинской Америки, в Великобритании и Швейцарии, а также во многих странах СНГ. В США этот препарат используется в дозах 500 и 1000 мг 2 раза в сутки, в Европе — в дозах 375 мг, 500 мг и 750 мг 2 раза в сутки. В Украине ранолазин зарегистрирован в дозе 500 и 1000 мг 2 раза в сутки. Во всех странах и в том числе в Украине ранолазин зарегистрирован под одним торговым названием – Ранекса.

## **?** Каков механизм действия рано-

— Основным механизмом действия ранолазина является селективная блокада позднего тока натрия в клетку, который в норме осуществляется через незначительную часть натриевых каналов, остающихся открытыми в фазу деполяризации. В условиях ишемии, при сердечной недостаточности и некоторых других состояниях большая часть

натриевых каналов остаются открытыми после деполяризации, таким образом, поздний ток натрия в клетку увеличивается. Затем вследствие механизма натрий/кальциевого обмена происходит перегрузка кардиомиоцитов кальцием, что, в свою очередь, вызывает тоническое сокращение гладкомышечных клеток, нарушение расслабления и ухудшение кровоснабжения миокарда в фазу диастолы. Перегрузка кальцием обусловливает также электрическую нестабильность миокарда с повышением риска возникновения аритмий, механическую дисфункцию и нарушение баланса между поступлением и потреблением кислорода. Ишемический каскад, вызванный несоответствием между поступлением и потреблением миокардом кислорода, начинается с локальной ишемии и продолжается возникновением систолической и диастолической дисфункции, нарушением показателей ЭКГ. В конце этого каскада развиваются симптомы стенокардии.

Воздействуя на натриевые каналы и уменьшая поздний натриевый ток, ранолазин предотвращает связанные с этим нарушения, снижает напряжение стенки миокарда в диастолу, улучшает его метаболизм, потенциально обеспечивает антиаритмические эффекты. Данные, полученные в исследованиях с ранолазином, свидетельствуют о том, что его благоприятное лействие является главным образом следствием улучшения регионарного кровотока в области ишемии миокарда. Важно, что ранолазин оказывает антиангинальный и антиишемический эффект, не вызывая клинически значимых изменений ЧСС или уровня АД. И еще один значимый момент: прекращение приема ранолазина не сопровождается развитием синдрома отмены.

## **?** Какие существуют доказательства эффективности ранолазина в лечении стенокардии?

— Ранолазин обладает внушительной доказательной базой, включающей рандомизированные контролированные исследования, в которых продемонстрирована его эффективность в лечении стабильной стенокардии как в качестве монотерапии, так и при добавлении к стандартному антиангинальному лечению, состоящему из БАБ, АК, нитратов и комбинаций этих препаратов.

В двойном слепом исследовании с тремя параллельными группами CARISA ранолазин в течение 12 недель использовали в дозе 750 мг 2 раза в сутки или 1000 мг 2 раза в сутки в качестве дополнительной терапии к базовому антиангинальному лечению (атенолол или амлодипин или дилтиазем в максимально переносимых дозах) у пациентов со стабильной стенокардией. Ранолазин в обеих дозах продемонстрировал более высокую по сравнению с плацебо эффективность в отношении улучшения переносимости физической нагрузки, увеличения времени возникновения стенокардии и депрессии сегмента ST на 1 мм, а также уменьшения количества приступов стенокардии и потребления нитроглицерина в неделю.

Эти же эффекты ранолазина (причем при концентрациях препарата «в корыте», т.е. перед приемом следующей дозы) наблюдали в плацебо-контролируемом исследовании MARISA, в котором ранолазин в дозах 500, 1000 и 1500 мг 2 раза в сутки назначали пациентам со стенокардией, прекратившим прием других антиангинальных

препаратов, по сравнению с плацебо. Отмечена хорошая переносимость ранолазина и отсутствие клинически значимых изменений ЧСС и АД как в состоянии покоя, так и при физической нагрузке.

Часть пациентов, участвовавших в исследованиях CARISA и MARISA, были включены в двухлетнюю программу открытого типа ROLE, в ходе которой ранолазин титровали до оптимальной дозы (от 500 до 1000 мг 2 раза в сутки) и оценивали его безопасность и переносимость. Установлено, что длительное лечение ранолазином хорошо переносится и сопровождается улучшением показателей переносимости физической нагрузки на фоне применения всех назначаемых доз.

В исследовании CARISA годичная смертность пациентов, принимавших ранолазин, составила 1,6%, при этом ожидаемая смертность, рассчитанная по Duke Treadmil Score, у таких пациентов колеблется от 4 до 13% (JAMA 2004; 291 (3): 309-16).

Клинически незначимое по сравнению с плацебо удлинение интервала QT было дозозависимым и не приводило к отмене препарата.

Эффективность ранолазина в лечении пациентов с ИБС и частыми приступами стенокардии (≥3 в неделю) на фоне приема амлодипина в максимально переносимой дозе оценивали в исследовании ERICA. В этом исследовании добавление ранолазина к амлодипину было сопряжено с усилением антиангинального эффекта, снижением частоты приступов стенокардии и потребности в приеме нитроглицерина.

Систематический обзор и метаанализ 46 рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивали эффективность различных схем антиангинальной терапии у пациентов со стабильной стенокардией, не поддававшейся лечению препаратами первой линии, показал, что добавление ранолазина к терапии БАБ или АК обеспечивает существенное улучшение клинических результатов и переносимости физической нагрузки (J. Belsey et al., 2014).

Интересны также результаты применения ранолазина в лечении пациентов с ОКС. Эффективность препарата в снижении частоты случаев рецидивов ишемии у пациентов с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без подъема сегмента ST продемонстрирована в ходе крупного международного многоцентрового исследования MERLIN-TIMI 36. В этом исследовании ранолазин сначала назначали внутривенно, а затем - перорально в дозе 1000 мг 2 раза в сутки добавляли к стандартной терапии ОКС. Период наблюдения составил 12 мес, в течение которых пациенты, принимавшие ранолазин, продемонстрировали более высокие средние показатели по шкале качества жизни и удовлетворенности лечением (анкета SAQ). Подтверждена антиангинальная эффективность ранолазина, при приеме которого значительно реже требовалась интенсификация антиангинальной терапии по сравнению с группой плацебо и, кроме того, применение ранолазина замедляло ухудшение течения стенокардии (переход в следующий функциональный класс). В исследовании MERLIN-TIMI 36 показан еще один важный эффект ранолазина: снижение частоты возникновения желудочковой тахикардии в первые 7 дней после развития ОКС – возникновения именно этих нарушений ритма врачи опасаются в остром периоде ОКС.

Во всех рекомендациях по лечению СС-заболеваний особое внимание уделяется пациентам с сопутствующим СД 2 типа как наиболее тяжелым больным, для которых характерен очень высокий риск возникновения СС-осложнений. С другой стороны, эти пациенты требуют тщательного подбора терапии, которая не должна оказывать неблагоприятного влияния на метаболические параметры. Существуют ли данные об эффективности и безопасности применения ранолазина у таких больных?

– У пациентов с ИБС и СД 2 типа ранолазин продемонстрировал не только высокую антиангинальную эффективность и безопасность, но и уникальные метаболические эффекты. В международном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании TERISA у пациентов с хронической стабильной ИБС и СД 2 типа, уже принимавших до двух антиангинальных препаратов, ранолазин назначали в дозе 1000 мг 2 раза в сутки на протяжении 8 недель. В этом исследовании ранолазин продемонстрировал эффективность в снижении частоты приступов стенокардии в неделю у всех пациентов, независимо от исходной частоты ангиозных болей, возраста и пола. При этом максимальные преимущества терапии ранолазином отмечены у больных с более высоким исходным уровнем гликозилированного гемоглобина  $(HbA_{1c}).$ 

В уже упоминавшемся исследовании CARISA приблизительно 23% пациентов имели СД. У этих больных через 12 недель лечения ранолазином отмечено значимое и достоверное снижение уровня  $HbA_{1c}$  по сравнению с группой плацебо.

В исследовании CARISA также продемонстрировано, что ранолазин одинаково эффективен в лечении пациентов с СД как на фоне применения инсулина, так и при приеме пероральных гипогликемических препаратов, а снижение уровня HbA<sub>1c</sub> у больных с СД 2 типа, принимавших ранолазин, составляло 0,72%, что соответствует эффекту сахароснижающей терапии. При дальнейшем наблюдении за пациентами в течение 2 лет открытой фазы исследования не отмечено тенденции к повышению уровня HbA<sub>1c</sub> до исходных значений.

Точный механизм HbA<sub>1c</sub>-снижающего эффекта ранолазина на сегодня не известен, однако результаты доклинических исследований свидетельствуют о том, что этот препарат усиливает глюкозостимулируемую секрецию инсулина в бета-клетках поджелудочной железы и улучшает гомеостаз глюкозы в модели инсулиновой резистентности.

## **?** По какой схеме следует назначать ранолазин при стабильной стенокардии и на какой срок?

— Рекомендованная начальная доза ранолазина составляет 500 мг 2 раза в сутки. При необходимости доза может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки. Как и любой другой антиангинальный препарат, ранолазин назначается для длительного приема; его применение может быть пересмотрено в случаях успешной реваскуляризации миокарда, полного устранения ангинозных болей и отсутствия стенокардии или объективных данных, свидетельствующих о наличии ишемии после проведения вмешательства.

Подготовила **Наталья Очеретяная** 



Г.В. Дзяк, академик НАМН Украины, д.м.н., профессор, **А.М. Васильева**, к.м.н., профессор, **В.А. Потабашний,** д.м.н., профессор, **С.А. Шейко**, д.м.н., **Л.И. Васильева**, к.м.н., ГУ «Днепропетровская медицинская академия»

## Почему диагноз ТЭЛА впервые чаще ставят патологоанатомы, а не клиницисты?

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) не является самостоятельной нозологической единицей.
Это осложнение различных заболеваний (тромбофлебита глубоких вен – ТГВ – нижних конечностей, онкологической патологии, массивной пневмонии и др.), травм (костей таза, нижних конечностей и др.), операций (на крупных суставах, травмирующих вмешательств на сосудах, органах грудной клетки и брюшной полости), беременности, катетеризации центральной вены, заболеваний, сопровождающихся гиперкоагуляцией и др. Для всех этих клинических ситуаций характерен высокий риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ).
В 1856 г. Рудольф Вирхов описал триаду факторов, которые приводят к внутрисосудистому тромбообразованию:
1) повреждение сосудистой стенки; 2) повышенная свертываемость крови; 3) замедление кровотока.

Возникает практический вопрос: как правильно шифровать ТЭЛА? Мы в нашей клинической практике, исходя из вышеизложенного, поступаем следующим образом. У большинства (80%) больных удается установить источник тромбообразования. У 95% пациентов это ТГВ (Б.М. Тодуров, 2010). Согласно Международной классификации болезней Х пересмотра диагноз следует формулировать так: «I80.2. BTЭ: тромбофлебит глубоких вен, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, легочная гипертензия, острое легочное сердце. Дыхательная недостаточность III ст. Острая правожелудочковая недостаточность. Кардиогенный шок». У 20% больных с ТЭЛА не удается установить причину тромбоэмболизма, и заболевание называют «идиопатическая ТЭЛА». У этих пациентов формулировка диагноза следующая: «I16. ТЭЛА с развитием острого легочного сердца или без развития острого легочного

В Украине отсутствует достоверная статистика по ТЭЛА, однако гипотетически должно наблюдаться до 50-100 тыс. случаев в год. При жизни ТЭЛА диагностируется в 50-70% случаев (А.Н. Пархоменко и соавт., 2014).

За последние годы разработаны четкие европейские (2014 г.) и украинские рекомендации по лечению ТЭЛА, направленные на снижение смертности от этого заболевания. Однако многие больные умирают без диагноза, а соответственно, и без патогенетического лечения. По нашим наблюдениям, причиной тому является отсутствие необходимой настороженности умногих врачей — и терапевтов, и кардиологов — даже при наличии у больного факторов высокого риска: ТГВ нижних конечностей, онкологического

заболевания, политравмы, вынужденного длительного постельного режима, мобилизации нижних конечностей и др. Другой причиной нераспознавания заболевания является недооценка таких грозных синдромов, как внезапно появившаяся необъяснимая одышка, тахипноэ, гипотензия, потеря сознания. Здесь уместно вспомнить такое выражение: «Болезнь сама себе ставит диагноз». Исключить инфаркт миокарда (ИМ) и пневмонию не представляет особых затруднений: проводятся анализ жалоб больного, клиническая оценка его состояния: регистрируются электрокардиограмма (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ); проводится рентгенограмма легких; определяется сатурация крови кислородом ( $SaO_2$ ).

## Одышка у больных ТЭЛА имеет ряд характерных отличий:

- 1. Всегда появляется внезапно, что нехарактерно для пневмонии и ИМ.
- 2. «Тихая» не сопровождается бронхообструктивным синдромом, нет дистанционных хрипов.
- 3. Выраженная одышка сопровождается тахипноэ от 20 до 40 дых/мин.
- 4. Всегда сопровождается снижением сатурации крови кислородом (<90%).
- 5. Больной всегда принимает горизонтальное положение, а не полусидячее, сидячее, как при острой сердечнососудистой и дыхательной недостаточности.
- 6. Пациент всегда ведет себя спокойно, не мечется, как при ИМ, от нестерпимой боли за грудиной.
- 7. Общее состояние больного всегда тяжелое, возникает внезапно на фоне появившейся одышки.

Одышка — отправная точка диагностического поиска — наиболее частый и

демонстративный, можно сказать, типичный синдром для ТЭЛА, который всегда должен побуждать врача к обследованию правых отделов сердца для установления или исключения перегрузки правого желудочка (ПЖ).

У врача должна быть нормальная боязнь пропустить ТЭЛА, как это имеет место при ИМ. Зубец Q при ИМ практически никто из врачей не пропускает, а зубец Q3 в комплексе S1Q3, характерный для ТЭЛА, многие не замечают.

Во всех медицинских источниках встречается один и тот же тезис: «ТЭЛА диагностируется плохо, потому что она не имеет специфических симптомов». Мы считаем, что такая трактовка не способствует улучшению диагностики, а иногда и наоборот. Многие врачи находят себе оправдание, используя этот тезис, при расхождении клинического и патологоанатомического диагнозов. Анализируя случаи расхождения клинического и патологоанатомического лиагнозов, мы видели типичный для ТЭЛА ЭКГ симптом S1Q3, свидетельствуюший о сегментарном тромбозе артерий с развитием инфаркт-пневмонии. Эти ЭКГ-изменения проходили незамеченными для врача терапевтического стационара. Аналогичную ситуацию наблюдали и в отношении рентгенограммы легких с характерной треугольной формой инфильтрации, указывающей



Г.В. Дзяк

А.М. Василенко

на инфаркт-пневмонию. Трактовка была неправильной. Исключали онкологическую патологию, хотя эти изменения были в нижних сегментах легкого. У отдельных больных, умерших от ТЭЛА без соответствующего клинического диагноза, имели место характерные для этого заболевания жалобы и изменения ЭКГ. Для установления клинического диагноза необходимо было произвести ЭхоКГ и, получив признаки перегрузки правых отделов сердца, которые, очевидно, были, ставить клинический диагноз ТЭЛА. Чаще такое случается в терапевтическом стационаре. Подобные ошибки имеют место и у кардиологов, хотя значительно реже. Это слабое звено в цепи диагностического процесса.

- В одной из классификаций ТЭЛА выделяют три варианта ее клинического течения:
- в виде острой правожелудочковой недостаточности;
- респираторный;

7.6-	1 19.44						
Таблица 1. Дифференциальная диагностика изменений ЭКГ при ТЭЛА и нижнем ИМ с вовлечением ПЖ							
Признак	Нижний ИМ с вовлечением ПЖ	ТЭЛА					
Ритм	Синусовый, может быть брадикардия	Синусовая тахикардия или мерцание предсердий					
Нарушение проводимости	Проксимальные АВ-блокады	Блокада правой ножки пучка Гиса					
Изменение положений сердца	Отклонение электрической оси влево	Отклонение электрической оси вправо, смещение переходной зоны влево					
Зубец Р III	Без изменений или P. mitrale	P. pulmonale					
Длительность зубца Q	Q III ≥0,04 Q a VF ≥0,02 Q II ≥0,02	Q III <0,04 Q a VF <0,02 Q II отсутствует или непатологический					
Синдром Q IIISI	Не типичен	Характерный – глубокий, изолированный, неширокий					
Зубец R III	<b>У</b> меньшается	<b>У</b> величивается					
Смещение сегмента ST	ST II, III, AVF, V3R-V5R - выше изолинии ST V1-V3 - ниже изолинии	ST II – ниже изолинии ST V1-V3 – ниже изолинии					
Зубец <b>E V1-V</b> 3	Без изменений, часто высокий и симметричный (при заднебазальном ИМ)	Отрицательный (некоронарный перегрузочный)					

Таблица 2. Дифференциальный диагноз ТЭЛА с ИМ							
Признаки	ТЭЛА	ИМ					
Анамнез	Наличие факторов риска ТЭЛА	Часто предшествуют приступы стенокардии, перенесенный ИМ, отсутствие венозного тромбоза					
Начало	Внезапное, сразу в тяжелой форме	Постепенное, часто с продромальными симптомами					
Боль	Резкая, загрудинная, плевральная, в правом подреберье	Давящая, жгучая, сжимающая, загрудинная, с иррадиацией в левую руку					
Одышка	Внезапно возникающая, тяжелая	Выражена умеренно, развивается постепенно					
Цианоз	Бывает резко выраженный	Выражен слабо или отсутствует					
2-й тон над легочной артерией	Может быть усилен	Нормальный					
Шок	Предшествует или сопутствует боли	Наступает после появления боли					
Пульс	Вначале учащенный и нитевидный	Вначале нормальный					
Шум трения плевры	Возникает часто на 2-е сутки	Не характерен					
Шум трения перикарда	Отсутствует	Может выявляться					
Повышение температуры тела	Раннее, достигает высоких цифр	Появляется на 2-3-й день					
Лейкоцитоз	В раннем периоде	Обычно на 2-3-й день					
Желтуха	Может быть	Не характерна					
Рентгенограмма органов грудной клетки	Признаки легочной артериальной гипертензии	Могут быть признаки легочной венозной гипертензии, вплоть до отека легких					
Кардиоспецифические биохимические маркеры (КК-MB, cTnl или T, КФК)	Иногда появляются в небольших количествах при ишемии ПЖ	Типичные изменения					
ЭКГ-признаки	Синдром острой гемодинамической перегрузки ПЖ	Характерные острые очаговые изменения миокарда с типичной эволюцией					

• аритмический.

В нашем отделении неотложных нарушений ритма сердца мы наблюдали несколько больных с ТЭЛА, доставленных каретой скорой помощи с пароксизмом фибрилляции предсердий  $(\Phi\Pi)$ .  $\Phi\Pi$  у пациентов с TЭЛА - одноиз частых осложнений, что очень важно помнить. Но она не является особой аритмической формой заболевания или типичным началом ТЭЛА. После купирования пароксизма заболевание протекает обычно с гемодинамическими и респираторными расстройствами.  $\Phi\Pi$  у этих больных следует купировать внутривенным введением амиодарона. Редко наблюдается самостоятельное восстановление синусового ритма.

У больных с ТЭЛА развивается трепетание предсердий (ТП), что может быть вызвано перерастяжением и ишемическими изменениями правого предсердия. ТП всегда значительно усугубляет гемодинамику, делает ее нестабильной. Препаратом выбора остается амиодарон. Купировать пароксизм ТП необходимо незамедлительно.

Кровохарканье – синдром, на который ориентируются многие врачи, но в реальной практике он встречается редко и не может быть отнесен к опорным тестам диагностики ТЭЛА.

Главная задача кардиолога – как можно быстрее заподозрить ТЭЛА и ввести гепарин (10 000 ЕД) внутривенно, а затем проводить доступную в его условиях диагностику заболевания. На практике при высокой клинической вероятности ТЭЛА с характерными изменениями на ЭКГ и ЭхоКГ является неоправданной поставка вопроса о срочном проведении компьютерной томографической ангиографии (КТА), несмотря на то что этот метод исследования считается золотым стандартом. На его проведение, как правило, требуются время и транспортировка, которая может обусловить мобилизацию тромбов. В этой ситуации важны каждые 20-30 мин, поэтому уместно ввести понятие «достаточности доказательств» ТЭЛА. КТА можно отсрочить до стабилизации гемодинамики. Необходимо срочно начинать антикоагулянтную терапию.

Существует несколько схем дифференциальной диагностики ТЭЛА. Но мы считаем целесообразным в интересах быстрой верификации диагноза упростить алгоритм действия лечащего

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов с ТЭЛА Субмассивная Симптомы и признаки **ТЭЛА,** % Немотивированная одышка (тихая одышка) 61,2 Боль в груди Боль в боку, плеврит 22,4 Шум трения плевры 6,4 Кровохарканье в дебюте 21,2 26,3 Синкопе Тахипноэ 90,3 Хрипы в легких в первые 3-е суток 12.9 Акцент 2-го тона 54.9 Температура тела >37,5°C 45.2 90,3 Тахикардия ΦΠ, ΤΠ 6,1 Цианоз, SaO<sub>2</sub> <90% 80,6

врача. На первом этапе необходимо исключить наиболее частые причины, которые бы могли вызвать тяжесть состояния больного (одышку, гипотонию, цианоз и др.), - обширную пневмонию с респираторным дистресс-синдромом и ИМ (табл. 1, 2). Данная дифференциальная диагностика доступна всем врачам с минимальной затратой времени и средств, ее можно произвести даже в ночное время в условиях многопрофильного стационара с дежурным персоналом в рентген-кабинете, лаборатории и кабинетах функциональной диагностики (ЭКГ и ЭхоКГ). Большим подспорьем является определение SaO<sub>2</sub>, v больных ТЭЛА она составляет <90%. Важно напомнить, что третьей причиной по частоте тяжелых состояний с нарушением гемодинамики и респираторными расстройствами после массивной пневмонии, респираторного дистресс-синдрома и ИМ является ТЭЛА.

Мы провели ретроспективный анализ жалоб и клинических проявлений ТЭЛА у 31 больного (табл. 3). В результате сделан вывод, что у больных ТЭЛА действительно нет патогномоничных (однозначно описывающих определенное заболевание, что является основанием лля постановки лиагноза) симптомов. Однако считаем, что ТЭЛА имеет характерный симптомокомплекс, особенно если есть подтверждение перегрузки ПЖ, выявленной с помощью инструментальных методов исследования.

Большое внимание заслуживает шкала оценки риска ВТЭ Caprini (2010). Бесспорным ее преимуществом перед пересмотренными Женевской и WELLS шкалами является то, что кроме более детальной оценки риска она дает конкретные рекомендации по профилактике тромбоэмболических осложнений (Г.В. Дзяк, 2014). Данная шкала приводится ниже без сокращений (табл. 4).

### Оценка риска ВТЭ

Факторы риска, связанные с пациентом:

возраст:

- 41-60 лет 1;
- 61-74 лет 2;
- ≤75 лет 3.

### Каждый фактор риска оценивается в 1 балл:

Промежуточный итог, баллов -0.

- отечность ног (в данный момент);
- варикоз вен:
- ожирение (индекс массы тела  $>25 \text{ kg/m}^2$ );
- сепсис (<1 мес);
- серьезное заболевание легких, включая пневмонию (<1 мес);
- прием оральных контрацептивов или гормональная заместительная терапия;

• беременность или послеродовый период (<1 мес).

В анамнезе: рождение мертвого ребенка по необъяснимым причинам, повторный самопроизвольный аборт (≥3 случаев), рождение ребенка с токсинемией, с задержкой роста.

#### Острый ИМ

- Застойная сердечная недостаточность (<1 мес).
- Пациент находится на постельном режиме.
- Воспалительное заболевание ки-
- шечника в анамнезе. • Большая хирургия в анамнезе
- Нарушение функции легких (хроническое обструктивное заболевание легких — XO3Л).
- Какой-либо дополнительный фактор риска.

Промежуточный итог, баллов -0. Каждый фактор риска оценивается

- в 2 балла: • злокачественное новообразование (в настоящее время или ранее);
- пациент не может встать с постели (>72 y):
- иммобилизирующая гипсовая повязка (<1 мес).

Промежуточный итог, баллов -0. Каждый фактор риска оценивается

- ТГВ/ТЭЛА в анамнезе;
- мутация фактора V (Лейден);
- мутация протромбина 20210А;
- положительный тест на волчаночный антикоагулянт;
- наследственная склонность к тромбозам (наиболее часто упускаемый из виду фактор);
- повышенный уровень гомоцистеина в сыворотке;
- гепарининдуцированная тромбоцитопения;
- повышенный уровень антител к кардиолипину;
- другая наследственная или приобретенная тромбофилия.

Промежуточный итог, баллов -0. Каждый фактор риска оценивается

- в 5 баллов: инсульт (<1 мес);</li>
- острое поражение спинного мозга (паралич) (<1 мес).

Промежуточный итог, баллов -0.

### Факторы риска,

#### связанные с травмой или оперативным вмешательством:

- центральный венозный доступ -2:
- планируется малое хирургическое вмешательство -1;
- артроскопическая операция -2;
- лапароскопическая операция (>45 MUH) - 2;
  - большая хирургия (>45 мин) -2;
  - множественные травмы (<1 мес) 5;

ностей — 5: • перелом таза/бедра/голени

• артропластика нижних конеч-

(<1 mec) - 5.

Промежуточный итог, баллов -0

- При наличии факторов, связанных с повышенной кровоточивостью (наличием активных кровотечений на фоне приема оральных антикоагулянтов, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa), больной не может являться кандидатом на проведение антикоагулянтной терапии.
- Должен рассматриваться вопрос об использовании прерывистой пневматической компрессии (ППК) (пациент с тяжелыми заболеваниями периферических артерий, застойной сердечной недостаточностью, острым тромбозом поверхностных вен не может являться кандидатом на ППК).
- Должен рассматриваться вопрос о проведении альтернативных профилактических мероприятий.

#### Патофизиология

Гемодинамические последствия ТЭЛА прямо пропорциональны размерам, количеству эмболов и предварительному состоянию сердечной и легочной систем.

#### Гемодинамические последствия ТЭЛА

- Изменения в легочной гемодина-
- Изменения в системе циркуляции и функции сердца:
- артериальная гипотензия;
- тахикардия;
- перегрузка и дилатация ПЖ;
- повышение центрального венозного давления;
- геометрические изменения левого желудочка (ЛЖ).
- Изменение коронарного кровообращения:
- уменьшение транскоронарного градиента давления (аортальная гипотензия; правожелудочковая гипертензия);
  - уменьшение кровотока в миокарде.

### Респираторные последствия ТЭЛА

- Нарушение респираторной гемодинамики:
- гипервентиляция (легочная артериальная гипертензия, снижение эластичности, ателектаз);
- повышение сопротивления воздушному потоку (локальная гипокапния).
  - Химические медиаторы.

### D-qumep

D-димер — является специфическим продуктом нерастворимого фибрина. входящего в состав тромба. Повышение концентрации его до >0.5 мкг/мл является специфическим и достоверным маркером ТГВ, ТЭЛА. Чувствительность 90%. Определяется иммуноферментным методом. Нормальный уровень D-димера исключает наличие ТЭЛА. В последних рекомендациях Европейского сообщества кардиологов не рекомендуется определять D-димер v больных с высокой клинической вероятностью ТЭЛА.

Традиционные латексные и агглютинационные тесты (растворимые фибрин-мономерные комплексы -РФМК) имеют низкую чувствительность при ТЭЛА и не должны использоваться для исключения данного заболевания. Однако для проведения

Продолжение на стр. 22.

## Таблица 4. Оценка риска и рекомендации по профилактике ВТЭ (выполнена с использованием модели Caprini. Bahl V. et al. AnnSurg 2010; 251 (2): 344-350)

	Оценка Уровень баллов риска		Частота ВТЭ, %	Рекомендации по профилактике ВТЭ				
+	0-1	Низкий	<10	Специфических мероприятий не требуется; ранняя активизация больного				
-	2	Умеренный	10-20	Низкие дозы нефракционированного гепарина (каждые 12 ч), низкомолекулярный гепарин (≤3400 МЕ/сут); чулки с распределением давления или ППК				
-	3-4	Высокий	20-40	Нефракционированный гепарин (каждые 8 ч) или низкомолекулярный гепарин (>3400 МЕ/сут) или перемежающаяся пневматическая компрессия				
-	5 и более	Очень высокий	40-80	Низкомолекулярный гепарин (>3400 МЕ/сут), фондапаринукс, варфарин (МНО 2-3, только в ортопедии) или ПКК/чулки с распределением давления + нефракционированный гепарин/низкомолекулярный гепарин				

Г.В. Дзяк, академик НАМН Украины, д.м.н., профессор, А.М. Василенко, д.м.н., профессор, **В.А. Потабашний,** д.м.н., профессор, **С.А. Шейко**, д.м.н., **Л.И. Васильева**, к.м.н., ГУ «Днепропетровская медицинская академия»

## Почему диагноз ТЭЛА впервые чаще ставят патологоанатомы, а не клиницисты?

Продолжение. Начало на стр. 20.

скринирующего исследования, а также у больных с высокой клинической вероятностью ТЭЛА по-прежнему может широко использоваться.

Метод ангиопульмонографии с появлением КТА перестал быть золотым стандартом в диагностике ТЭЛА. Однако когда КТА недоступна или не информативна, следует проводить ангиопульмонографию. У отдельных больных, у которых диагноз ТЭЛА уже установлен, но имеются показания для тромболизиса, рационально



Рис. 1. Ангиопульмонография: изменения в легочной артерии

использовать ангиопульмонографию для уточнения степени поражения легочной артерии и одновременного проведения локального тромболизиса. Отображение изменений в легочной артерии с помощью ангиопульмонографии представлены на рисунке 1.

Возможные изменения на ЭКГ и рентгенограмме представлены на рисунках 2 и 3.

В Украинском протоколе (2014) обследования больного с предполагаемой ТЭЛА указано, что подлежит обязательному исследованию состояние глубоких вен нижних конечностей. На рисунках 4, 5 представлены результаты исследования вен при помощи ангиографии.

#### Алгоритм диагностических мероприятий при ТЭЛА

Высокая частота ТЭЛА при различных заболеваниях, трудности диагностики этого опасного осложнения и тяжесть прогноза требуют четкой организации диагностических и лечебных мероприятий. Лечебнодиагностический процесс при ТЭЛА можно условно разделить на три

Основная задача І этапа – установить предположительный диагноз ТЭЛА. Большое значение имеют оценка факторов риска возникновения ТЭЛА (признаки венозного тромбоза, застойная сердечная

Отзо- дония	1	#	III	IV"	Отво- доння	1	11	m	IV
1	7	-th	1	1	0	+	1	2	L
11	~-		حلہ	1		1_	1	1	1
ш	~~	~~	40	4-		1	1	1	4
aVR	~~	~~	~	~	۸,	4	1	1	1
.VL	-h-	~~	ساـــ	1	A <sub>2</sub>	1	M	~	4
eVF	~~		-4-	<b>-</b> ₩	As	-1-	4		-1-
V <sub>OR</sub>	~~	-~-		4-	٨,	4	4	~	-1-
VSR	~	-m	~	~	Ab	1-1/-	2	~-	-i-
V <sub>4R</sub>	~~	1	-	-v-	A <sub>0</sub>	1-	-X-	71	1-
V <sub>3R</sub>	-	1	1	4	×	1-1	~h	_/_	_/_
V,	7	1	1	1	У	~~	1	~~	
V <sub>2</sub>	1	1	1	1-1-	Z	7	1	4	1-4
v <sub>3</sub>	7	170	1	171	1				
٧.	1	1	17	1	1			l N	
ve ve	1	17	1	1	1				

Рис. 2. Динамические изменения ЭКГ при ТЭЛА. I, II, III и IV отражают соответствующие стадии течения ТЭЛА: острую, подострую, обратного развития и в отдаленном периоде

ЭКГ-признаки: блокада правой ножки пучка Гиса, Р. пульмонале; элевация сегмента ST в III, AVF, aVR, V1-V3 отведениях, S1 и Q3.

Таблица 5. ЭхоКГ-данные у больных с легочной эмболией (S.Z. Goldhaber, 2002)							
ЭхоКГ-изменения	Описание						
Дилатация и гипокинезия ПЖ	Смещение межжелудочковой перегородки (МЖП) влево; отношение площади ПЖ/ЛЖ >0,6; дилатация правого предсердия; трикуспидальная регургитация; спадение нижней полой вены на вдохе <50%						
Уплощение и парадоксальное движение МЖП	Сокращение ПЖ продолжается даже после начала расслабления ЛЖ в конце систолы; в итоге МЖП становится выпуклой в сторону ЛЖ						
Ослабление сокращений ПЖ с малой разностью его площади в систолу и диастолу по сравнению с ЛЖ, что указывает на низкий сердечный выброс	Из-за смещения влево МЖП и уменьшения растяжимости ЛЖ в диастолу трансмитральный поток характеризуется доминирующей волной А, которая становится больше волны Е в связи с повышением вклада левого предсердия в наполнение ЛЖ						
Прямая визуализация эмбола в легочной артерии	Только в случае большого и центрально расположенного эмбола в легочной артерии; более часто эмбол визуализируется при чреспищеводной ЭхоКГ						
Легочная артериальная гипертензия может быть определена по потоку на уровне пульмонального клапана или выносного тракта ПЖ	Характерно укорочение времени ускорения потока со смещением пика к началу выброса ПЖ; может регистрироваться двухфазная кривая изгнания со среднесистолическим уменьшением скорости потока						
Гипертрофия ПЖ	Может быть умеренное утолщение свободной стенки ПЖ до 6 мм (при норме до 4 мм); четко визуализируется трабекуляция полости ПЖ*						
Открытое овальное окно	При давлении в правом предсердии, превышающем давление в левом предсердии, может открываться овальное окно, что обусловливает нарастание гипоксемии или возникновение парадоксального эмболического инсульта						

недостаточность, аритмия, течение послеоперационного периода, травмы ног, вынужденная гиподинамия и др.), целенаправленно и тшательно собранный анамнез. Особое внимание обращают на внезапность появления таких симптомов, как одышка в покое, сердцебиение, головокружение, потеря сознания, боли в груди, кровохарканье. Если при осмотре больного выявляют цианоз или бледность кожи, набухание шейных вен, акцент II тона над легочной артерией, артериальную гипотензию, шум

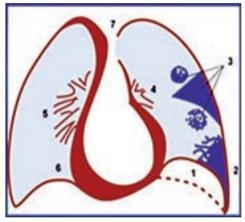


Рис. 3. ТЭЛА: рентгенологические признаки

- 1 высокое стояние купола диафрагмы
- 2 плевральный выпот
- 4 «обрыв» контуров сосудов легких
- 6 дилатация ПЖ

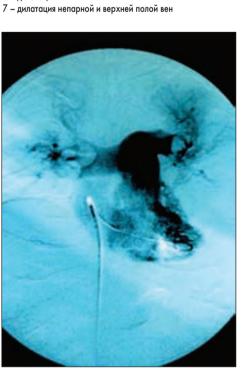


Рис. 4. Ангиопульмонография: тромб-«наездник» на бифуркации легочной артерии

трения плевры, то диагноз ТЭЛА становится достаточно обоснованным уже на этом этапе.

Цель II этапа – установление вероятного диагноза ТЭЛА и дифференциальная диагностика с заболеваниями, имеющими сходные симптомы, с помощью рутинных методов исследования. Срочно выполненные электрокардиография и рентгенография органов грудной клетки нередко подтверждают предположение о наличии ТЭЛА. При этом SaO<sub>2</sub> крови всегда <90%. Для того чтобы дифференцировать массивную ТЭЛА от ИМ и расслаивающей аневризмы грудного отдела аорты, необходимо осуществить эхокардиографическое исследование. У пациентов с эмболией мелких ветвей, которая проявляется главным образом болями в груди при дыхании, кровохарканьем, умеренной одышкой, дифференциальную диагностику проводят с острой пневмонией и плевритом. Рентгенологическое исследование позволяет с уверенностью исключить спонтанный пневмоторакс, массивный ателектаз, плевральный выпот, экссудативный перикардит.

III этап диагностического алгоритма заключается в применении методов, позволяющих верифицировать ТЭЛА, уточнить локализацию тромбоэмбола, объем поражения сосудистого русла легких, степень нарушения

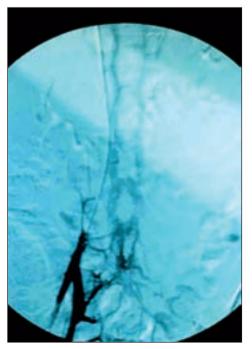


Рис. 5. Тромбоз НПВ



Рис. 6. Алгоритм патогенетической терапии ТЭЛА

гемодинамики и определить источник эмболизации (при помощи КТА, ангиопульмонографии, илеокаваграфии, ультразвуковой допплерографии вен).

Отрицательный результат сцинтиграфии легких может полностью исключить диагноз ТЭЛА, однако в наших условиях этот метод пока малодоступен.

Стратегия лечения ТЭЛА во многом зависит от массивности поражения, состояния гемодинамики, она представлена в обновленных рекомендациях Европейского общества кардиологов 2014 г. Мы рассмотрим



Рис. 7. Внешний вид кава-фильтров



Рис. 8. Рентгенограмма кава-фильтра в нижней полой вене

только алгоритм ургентной патогенетической терапии (рис. 6).

Повысить эффективность патогенетической терапии ТЭЛА можно путем применения новых оральных антикоагулянтов – ривароксабана, апиксабана, дабигатрана, на это есть указания в современных европейских рекомендациях.

#### Установка кава-фильтра в нижнюю полию вени

Количество показаний для установки кава-фильтра уменьшилось. Разработаны модели съемных фильтров, которые удаляются эндоваскулярным путем. Абсолютные показания для кава-фильтра: противопоказания к антикоагулянтной терапии, наличие флотирующих тромбов в нижней полой вене, развитие массивной ТЭЛА, повторная ТЭЛА.

Внешний вид кава-фильтра представлен на рисунках 7 и 8.

Таким образом, ТЭЛА остается злободневной проблемой практической медицины и ведущей предотвратимой причиной смерти госпитализированных больных. Мы не согласны с трактовками: «ТЭЛА – трудный диагноз», «ТЭЛА диагностируется плохо, потому что не имеет характерных симптомов». Это уже не соответствует действительности.

Своевременная диагностика ТЭЛА возможна при:

- тщательно собранном анамнезе;
- использовании шкалы Caprini;
- умении правильно трактовать клинические проявления заболевания и выявлять характерный симптомокомплекс;
- инструментальном подтверждении перегрузки правых отделов сердца (по результатам ЭКГ, рентгенограммы, ЭхоКГ);
  - снижении SaO<sub>2</sub> до <90%;
- лабораторном подтверждении тромбоза (D-димер, РФМК);
  - особой настороженности врачей.

Следование этим рекомендациям значительно улучшит диагностику ТЭЛА и снизит летальность при этом заболевании.

## Анкета читатепа

Здоров'я	України
медична г	ABETA

minumu mamamona	
	Нам важно знать ваше мнение!
Заполните анкету и отправьте по адресу:	
Manuscram "3-onor/s Venetimen	Понравился ли вам тематический номер
Медична газета «Здоров'я України», 03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.	«Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»?
	Назовите три лучших материала номера
Укажите сведения, необходимые для отправки	
тематического номера «Кардіоло <mark>гія, рев</mark> матологія,	1
кардіохірургія»	2
Фамилия, имя, отчество	3
Фамилия, имя, отчество	
	Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?
Специальность, место работы	
Индекс	
город	Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?
село	7
районобластьобласть	
улицадом	Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера
корпус квартира	«Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»?
Телефон: дом.	
раб	На какую тему?
моб	<b></b>
E-mail:	
* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторічня». Также даю согласие на их использование для получения	Является ли для вас наше издание эффективным в повышении врачебной квалификации?
от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных	врачестой квалификации:
компании, неограниченное во времени хранение данных.	

Здоров'я України с

кардіологія • конгрес Здоров'я України°

## Новые сартаны в лечении артериальной гипертензии

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), или сартаны, все увереннее завоевывают доверие врачей и пациентов и одновременно – мировой

фармацевтический рынок. Появление новых представителей этого класса антигипертензивных препаратов на протяжении последних лет демонстрирует, что предел в усовершенствовании лечения артериальной гипертензии (АГ) еще не достигнут, и каждый новый успех – только шаг по направлению к следующему.

Методологии применения сартанов при АГ и возможностям нового препарата этой группы — азилсартана — был посвящен мастер-класс, который состоялся в рамках XV Национального конгресса кардиологов Украины (23-25 сентября 2014 года).



Доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 Днепропетровской государственной медицинской академии Елена Акиндиновна Коваль отметила, что возможности сартанов соответствуют

всем современным подходам в лечении АГ. Основные положения сводятся к следующему:

использование препаратов с выраженным и длительным антигипертензивным эффектом для достижения и удержания целевого уровня артериального давления (АД) при сохранении его физиологических биоритмов;

- выбор в пользу препаратов с доказанными органопротекторными свойствами для снижения риска развития сердечно-сосудистых (СС) осложнений АГ;
- быстрое достижение целевых значений АД и при необходимости преодоление резистентности к антигипертензивному дечению;
- назначение безопасных препаратов с хорошей переносимостью для обеспечения высокой приверженности пациентов к терапии.

Наличие у сартанов выраженного антигипертензивного эффекта было подтверждено в многочисленных клинических исследованиях с применением этих препаратов, в том числе при их сравнении с представителями других групп. Важно, что для сартанов характерно мягкое и плавное антигипертензивное действие с сохранением циркадных ритмов АД. В последние годы появились результаты исследований, в которых сравнивали антигипертензивный эффект разных сартанов. Полученные данные позволяют утверждать, что даже между представителями этой группы существуют различия в выраженности и длительности антигипертензивного действия (преимущество демонстрируют более новые препараты), что может обусловливать и различия в отношении СС-эффектов.

Что касается органопротекторных свойств сартанов, то для этих препаратов доказана способность оказывать кардио-, вазо- и церебропротекторное действие. В исследованиях продемонстрирован нефропротекторный эффект сартанов у пациентов с сахарным диабетом (СД), что особенно важно, учитывая частое назначение антигипертензивной терапии таким больным для снижения СС-риска.

К преимуществам сартанов перед другими группами антигипертензивных препаратов относятся: отсутствие влияния на синтез эритропоэтина (что обусловливает стабильность гемопоэза у пациентов с сердечной недостаточностью); отсутствие взаимодействия с ацетилсалициловой кислотой, которую часто назначают пациентам с АГ и высоким тромботическим

риском; позитивное влияние на когнитивную функцию.

Безопасность и хорошая переносимость сартанов сегодня не вызывают сомнений. После получения результатов крупных метаанализов закрытыми считаются вопросы о возможном повышении риска развития инфаркта миокарда и онкологических заболеваний на фоне лечения БРА. Тот факт, что сартаны обладают лучшей переносимостью по сравнению с другими антигипертензивными препаратами, не оспаривается. Сартаны не вызывают сухого кашля в отличие от ингибиторов АПФ, метаболически нейтральны и даже могут оказывать положительное влияние на показатели углеводного и липидного обмена, что делает возможным их назначение широкому кругу пациентов с АГ, в том числе молодым и социально активным, для которых хорошая переносимость препарата – главное условие сохранения приверженности к лечению. В недавних исследованиях с участием больных, перенесших стентирование, показано, что сартаны уменьшают выраженность эндотелиальной дисфункции, которая возникает после этой процедуры, и вазоконстрикции – неизбежной реакции со стороны артерий с установленными стентами.

Особенностью представителей группы БРА является также их влияние на коронарный кровоток, сопоставимое с таковым антагонистов кальция (АК). Это имеет большое значение для пациентов, перенесших острый коронарный синдром, из которых далеко не все могут принимать полнодозовую терапию АК.

Профессор Е.А. Коваль акцентировала внимание на роли сартанов в лечении резистентной и трудно поддающейся терапии АГ — данная проблема особенно актуальна для пациентов с СД, избыточной массой тела, поражением почек. У таких больных сартаны, с учетом их значительного антигипертензивного действия, наличия положительных метаболических эффектов и благоприятного влияния на функцию почек, могут быть препаратами выбора.

Таким образом, на сегодняшний день сартаны, особенно новые представители этой группы, завоевывают новые ниши в кардиологии и, возможно, именно отличиями в частоте назначений этих препаратов в определенной степени обусловлена разница в статистических данных относительно неблагоприятных исходов АГ в странах Западной и Восточной Европы. Так, в регистре REACH показано, что частота развития осложнений АГ в странах Западной Европы, где сегодня широко применяют сартаны, на 30% ниже по сравнению с показателем стран Восточной Европы — там сартаны назначают гораздо реже.

Одним из новых представителей группы БРА является азилсартан — препарат, на который обратили внимание многие врачи, уже активно назначающие сартаны в повседневной практике и хорошо знакомые с возможностями этих препаратов в обеспечении эффективного контроля АД. В сравнительных исследованиях с использованием «эталонного» в своей группе ингибитора АПФ рамиприла, а также других БРА — валсартана, кандесартана и олмесартана, азилсартан (в Украине

зарегистрирован препарат Эдарби) продемонстрировал преимущества в снижении и достижении целевых значений АД. К примеру, в сравнительном исследовании W.B. White et al. (Нурегtension. 2011; 57: 413-420) назначение Эдарби 80 мг приводило к более выраженному снижению амбулаторного АД по сравнению с валсартаном 320 мг (р<0,001) и олмесартаном 40 мг (р=0,009). Антигипертензивная эффективность Эдарби позволила достичь целевых цифр АД у большего количества пациентов по сравнению с валсартаном и олмесартаном (рис. 1).

преимуществом является экономическая доступность.

Комбинация хлорталидона с азилсартаном позволяет максимально реализовать все возможности диуретической терапии при сохранении безопасности антигипертензивного лечения. Появление этой уникальной комбинации ожидается и на украинском рынке, а один из наиболее перспективных БРА — азилсартан — уже находится в распоряжении украинских врачей, и мы должны использовать эту возможность для улучшения контроля АД у наших пациентов.

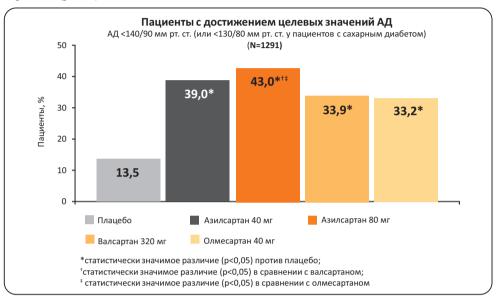


Рис. 1. Достижение целевых цифр АД после 6 недель терапии азилсартаном и олмесартаном

Азилсартан обладает всеми классовыми эффектами и, кроме того, проявляет противовоспалительную активность, снижает инсулинорезистентность (G. Lastra, 2013). Для азилсартана характерен низкий риск лекарственных и пищевых взаимодействий, высокая биодоступность, двойной путь выведения - через печень и почки. Благодаря особенностям фармакокинетики азилсартана не требуется коррекция его дозировок у пациентов пожилого возраста, с легкими и умеренными нарушениями почечной функции. Дополнительным преимуществом азилсартана является возможность оказывать влияние на проатерогенные и протромботические изменения в сосудистой стенке, что позволяет сохранить естественную фибринолитическую активность. Об этом свидетельствуют экспериментальные данные, согласно которым азилсартан снижает синтез ингибитора тканевого плазминогена в гладкомышечных клетках аорты. В отличие от азилсартана другие БРА могут вызывать некоторое повышение концентрации ингибитора тканевого плазминогена, способствуя, таким образом, угнетению процесса фибринолиза.

В настоящее время на мировом фармацевтическом рынке представлены эффективные фиксированные антигипертензивные комбинации с включением азилсартана. Одна из них — это комоинация азилсартана с тиазидным диуретиком длительного действия хлорталидоном, который широко назначается в США. Хлорталидон не только оказывает выраженное антигипертензивное действие, но и обладает доказанной эффективностью в снижении риска развития СС-осложнений. Именно после получения результатов исследования ALLHAT, в котором сравнивали эффективность хлорталидона, ингибитора АПФ, АК и α-блокатора в снижении риска возникновения СС-осложнений у пациентов с АГ, был сделан вывод о том, что тиазидные диуретики превосходят другие лекарственные средства в отношении предупреждения одной или более форм СС-заболеваний, и дополнительным их Доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и семейной медицины Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького Андрей Эдуардович Багрий более подробно рассмотрел преимущества и доказательную базу азилсартана.



- В настоящее время в лечении АГ сартаны по праву занимают позицию одного из приоритетных классов препаратов. В сравнении с ингибиторами АПФ они столь же эффективны, обеспечивают сравнимый уровень/

спектр органопротекции и благоприятного влияния на прогноз, но гораздо лучше переносятся. Это уже позволило сартанам прочно занять место впереди ингибиторов  $A\Pi\Phi$  во врачебных назначениях при  $A\Gamma$  в западных странах, где значительно большее число врачей в качестве первого среди блокаторов PAC препарата выбирают именно сартан, а не ингибитор  $A\Pi\Phi$ .

Таким образом, использовавшийся ранее подход, в соответствии с которым сартаны назначали преимущественно при кашле на фоне применения ингибиторов АПФ, остался в прошлом. Сартаны при АГ безопасны и высокоэффективны, и мы их назначаем как препараты первого выбора.

Препараты этого класса находят широкое применение при СД; они по праву являются одними из ведущих как для контроля АГ при СД, так и для «защиты сердца, сосудов и почек» у таких пациентов. Среди блокаторов РАС при СД в целом сартаны равноправны с ингибиторами АПФ, а у лиц с диабетической нефропатией (начиная с самых ранних этапов ее становления) являются приоритетными по сравнению с ингибиторами АПФ. Назначение сартана больному с СД — одно из проявлений хорошей профессиональной подготовки клинициста.

Азилсартан, одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA)

www.health-ua.com КАРДІОЛОГІЯ • КОНГРЕС

и Европейским агентством по лекарственным препаратам (ЕМА) для лечения АГ в 2011 году, привлекает внимание исследователей и практических врачей как наиболее яркий представитель группы БРА. Необычная химическая структура азилсартана обусловливает его стойкую связь с АТ<sub>1</sub>-рецепторами и медленную диссоциацию комплекса блокатор + АТ<sub>1</sub>-рецептор. В этом отношении азилсартан имеет преимущества перед другими сартанами (М. Ојіта et al., 2011), что и объясняет его превосходство в снижении АД и в продолжительности антигипертензивного действия.

Эффекты азилсартана и его комбинации с хлорталидоном были изучены в 9 рандомизированных клинических исследованиях с общей численностью участников более 7 тыс. В сравнительном исследовании, проведенном Ј. Bonner (2013), показаны преимущества азилсартана, применявшегося в дозах 40 и 80 г/сут, перед ингибитором АПФ рамиприлом (10 мг/сут) в отношении частоты получения ответов на терапию (60 против 39% соответственно).

В исследовании с использованием суточного мониторирования АД азилсартан в дозах 40 и 80 мг/сут превзошел известный БРА валсартан в максимальной дозе 320 мг/сут по частоте достижения целевого уровня АД у больных АГ (40-47 против 34% соответственно). Азилсартан оказался более эффективным в снижении ночного АД у nondipper пациентов по сравнению с кандесартаном (Н. Rakugi et al., 2013) (рис. 2), что свидетельствует о предпочтительности назначения первого при лечении таких больных. Кроме того, способность азилсартана эффективно снижать АД в ночное время может обусловливать его более высокую эффективность в уменьшении риска СС-осложнений, многие из которых развиваются в ранние утренние часы.

с другими сартанами...» (G. Bonner et al., 2013). И еще одно мнение: «применение азилсартана — особенно хороший выход для тех больных, у которых недостаточно эффективна комбинация, включающая генерический ингибитор АПФ/сартан + или блокатор кальциевых каналов или тиазидовый/тиазидоподобный диуретик».

На основе азилсартана была создана первая комбинация блокатора РАС с диуретиком хлорталидоном, который превосходит по своей антигипертензивной эффективности гидрохлортиазид и характеризуется более благоприятным метаболическим профилем. Согласно современным международным рекомендациям по лечению АГ комбинация блокатора РАС и диуретика относится к числу наиболее рациональных. Диуретики на современном этапе рассматриваются как важный компонент терапии АГ, позволяющий дополнительно воздействовать на механизмы развития этого заболевания, усиливать действие других антигипертензивных препаратов и достигать целевых значений АД в более короткие сроки. Таким образом, применение фиксированной комбинации азилсартана и хлорталидона открывает широкие возможности для лечения пациентов с АГ при неэффективности предыдущей терапии - моно- или комбинированной, с высоким риском развития СС-осложнений, с сопутствующими заболеваниями и состояниями, исключающими использование препаратов с неблагоприятными метаболическими эффектами.

Следует отметить еще один важный аспект — благоприятные фармакоэкономические показатели терапии с использованием азилсартана. На украинском рынке стоимость азилсартана (Эдарби) на 30-40% ниже по сравнению с таковой некоторых других оригинальных сартанов. Хлорталидон является одним из наиболее доступных антигипертензивных препаратов. Есть все

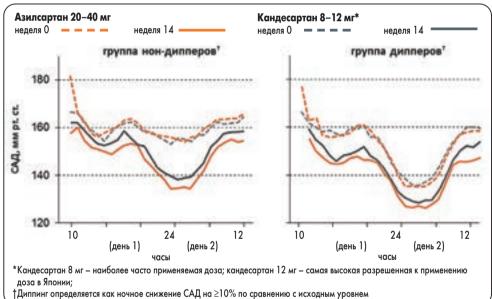


Рис. 2. Суточные изменения САД при терапии азилсартаном и кандесартаном

Особенно интересны данные, свидетельствующие о большей эффективности азилсартана в снижении АД по сравнению с новым БРА — олмесартаном (Bakris et al.,2013), который ранее продемонстрировал преимущества перед некоторыми известными антигипертензивными средствами. Превосходство азилсартана над олмесартаном сохранялось и в популяции пациентов с СД 2 типа (W. White, 2012), что в очередной раз подчеркивает возможности этого препарата в лечении больных, у которых наблюдаются трудности в достижении целевых уровней АД.

Выраженный и длительный антигипертензивный эффект азилсартана обусловливает возможность его однократного приема в течение суток без риска колебаний АЛ на протяжении этого периода.

Профессор А.Э. Багрий привел два показательных мнения экспертов о свойствах азилсартана. Этот препарат сегодня рассматривают как «сартан с ошеломляюще высокой аффинностью и продолжительностью действия в отношении влияния на рецепторы AT1-R, явно более высокой антигипертензивной мощью в сравнении основания полагать, что появление в арсенале врачей фиксированной комбинации азилсартана и хлорталидона будет означать возможность проведения эффективной, безопасной и доступной комбинированной терапии у пациентов с АГ.

Препарат Эдарби на украинском рынке представлен в дозах 40 и 80 мг (максимальная доза). В ходе выступлений были сделаны выводы о том, что сартаны сегодня занимают ведущие позиции в лечении АГ, а появление азилсартана стало еще одним шагом вперед в этой области. Азилсартан – универсальный препарат с выраженным и длительным антигипертензивным эффектом от известного и авторитетного производителя (компания Takeda) с привлекательными фармакоэкономическими характеристиками. Азилсартан можно назначать пациентам с АГ и сопутствующими метаболическими нарушениями. СД, почечной дисфункцией. нуждающимся в эффективной органопротекции и безопасном лечении.

Подготовила **Наталья Очеретяная** EDAR-PUB-022015-28







## Итоги 2014 года в области аритмологии

В 2014 г. получено большое количество важных данных в различных разделах кардиологии, которые будут способствовать усовершенствованию клинической практики, кроме того, внесены обновления в европейские и украинские руководства по лечению ряда заболеваний. В каждом номере тематического выпуска «Кардиология. Ревматология. Кардиохирургия» мы стараемся ознакомлять наших читателей с новыми аспектами международных и украинских рекомендаций и наиболее важными результатами клинических исследований.

О том, какие данные были получены в последних клинических исследованиях в области одного из наиболее широко распространенных нарушений сердечного ритма — фибрилляции предсердий (ФП), рассказывает руководитель отдела аритмий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско», доктор медицинских наук, профессор Олег Сергеевич Сычев.

В последнее время большое внимание уделяется вопросам профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов с ФП. Какие новые данные в этой области, полученные в 2014 г., заслуживают внимания практических врачей?

– Профилактика ТЭО у пациентов с  $\Phi\Pi$  — важный аспект их ведения, наиболее ответственным является период подготовки к кардиоверсии. После этой процедуры риск развития ТЭО значительно повышается вследствие того, что дисфункция левого предсердия/ушка левого предсердия, которая наблюдается в период пароксизма (так называемое оглушение предсердия) сменяется возобновлением его сократительной способности и «выбросу тромбов», образовавшихся в результате стаза крови в период отсутствия нормальной работы предсердий. В руководстве по диагностике и лечению ФП Ассоциации кардиологов Украины 2014 года профилактика ТЭО рекомендована при электрической или фармакологической кардиоверсии ФП, эпизод которой продолжается более 48 ч. Согласно рекомендациям применение новых оральных антикоагулянтов (НОАК) – ривароксабана или дабигатрана - следует продолжать в течение как минимум 4 нед после кардиоверсии (до нормализации функции предсердий). У пациентов с факторами риска развития инсульта или рецидива ФП НОАК необходимо использовать пожизненно, независимо от поддержания синусового ритма после кардиоверсии.

В 2014 г. получены интересные данные в области профилактики ТЭО у пациентов с ФП, которые готовятся к процедуре кардиоверсии, вошедшие в резюме Экспертного совета Ассоциации кардиологов Украины по вопросам антикоагулянтной терапии у таких больных (октябрь 2014 г.). Речь идет о результатах масштабного рандомизированного проспективного исследования НОАК при кардиоверсии – Х-VERT, которые показали, что применение ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз в сутки приводит к снижению частоты наступления комбинированной первичной конечной точки (инсульта, транзиторной ишемической атаки, системной эмболии, инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых причин) на 50% по сравнению с таковыми показателями при применении варфарина в подобранной в соответствии с Международным нормализованным отношением дозе. Были также продемонстрированы преимущества ривароксабана перед варфарином в отношении уменьшения частоты массивных кровотечений на 24% (первичная точка безопасности).

Кроме того, в исследовании X-VeRT получены достоверные данные о значительном сокращении (в среднем на 8 дней) сроков подготовки пациентов с ФП к кардиоверсии при использовании ривароксабана за счет отсутствия необходимости подбора дозы. Эти выводы решением Экспертного

совета были включены в руководство по диагностике и лечению  $\Phi\Pi$  Ассоциации кардиологов Украины 2014 года.

Наряду с более расширенным применением НОАК при ФП в последнее время большое внимание уделялось вопросам безопасности их приема. Какие результаты были получены при изучении данной проблемы?

— В прошлом году был проведен субанализ результатов лечения ривароксабаном у пациентов с ФП в возрасте ≥75 лет в исследовании ROCKET-AF. Показано, что у пожилых больных, как и в общей популяции пациентов, применение ривароксабана является более безопасным по сравнению с использованием варфарина.

Кроме того, на сегодня поставлена точка в дискуссии о том, увеличивается ли риск развития инфаркта миокарда у пациентов с ФП при применении другого НОАК прямого ингибитора тромбина дабигатрана. Последний в исследовании RE-LY продемонстрировал достоверное преимущество по сравнению с варфарином в отношении снижения частоты случаев возникновения инсульта или системной эмболии. Поводом для начала дискуссии о возможном повышении риска развития инфаркта миокарда на фоне лечения дабигатраном послужили данные исследования O.S.J. Connoly и соавт. (2010), свидетельствующие о недостоверном количественном увеличении частоты возникновения инфаркта миокарда у таких больных в сравнении с пациентами, принимавшими варфарин.

В 2014 г. получены данные наблюдательного исследования Medicare, которое было проведено в США. В него вошли 134 тыс. пациентов в возрасте ≥65 лет, которым впервые были назначены варфарин или дабигатран при диагнозе неклапанной ФП. Как показали результаты исследования, частота ишемических инсультов, а также уровень смертности больных, принимавших дабигатран, были ниже по сравнению с таковыми при терапии варфарином. Риск развития инфаркта миокарда в группе дабигатрана был сопоставим с таковым в группе варфарина. Таким образом, профиль эффективности и безопасности дабигатрана в реальной клинической практике соответствует показателям, продемонстрированным в исследовании RE-LY. На основании результатов исследования Medicare эксперты FDA пришли к заключению, что дабигатран демонстрирует благоприятное соотношение «польза/риск» и не требует внесения дополнительных изменений в действующую инструкцию и рекомендации по его применению.

В резолюции Экспертного совета указывается, что согласно совокупности данных клинических исследований и регистров прием дабигатрана не ассоциируется с повышенным риском развития инфаркта миокарда. Совместно со специалистами в области неврологии было принято также решение о сроках возобновления приема НОАК у пациентов с перенесенным геморрагическим инсультом, в соответствии с которым в течение первого гола следует избегать назначения антикоагулянтов с последующим рестартом приема лекарственного средства. При этом следует учитывать степень риска возникновения кровотечений и отдавать предпочтение НОАК как препаратам с благоприятным профилем безопасности в отношении риска развития внутричерепных кровотечений. Важность этого решения подчеркивает тот факт, что в официальных руководствах по ведению пациентов с ФП отсутствовали четкие указания по поводу сроков возобновления терапии НОАК у больных, перенесших геморрагический инсульт.

## ? Появились ли новые интересные данные в области антиаритмической терапии при ФП?

— В 2014 году завершено первое двойное слепое рандомизированное исследование по оценке краткосрочного курса лечения амиодароном после процедуры катетерной абляции при ФП АМІО-САТ. В этом исследовании применяли амиодарон на протяжении 8 недель у пациентов с персистирующей или пароксизмальной формой ФП после абляции. Результаты оценивали в период 3-6 мес после проведения процедуры. Первичной конечной точкой служил эпизод ФП, возникший в указанный промежуток времени после абляции и длящийся более 30 с.

Профилактика аритмий после процедуры абляции – актуальная проблема для аритмологии, поскольку возникновение локального воспаления после ее выполнения может приводить к повышению автоматизма эктопических очагов и активации механизмов re-entry. Предполагалось, что использование амиоларона, обладающего выраженным β-адреноблокирующим эффектом, будет способствовать уменьшению последствий локального воспаления и, соответственно, уменьшению риска возникновения аритмий и улучшению результатов катетерной абляции в отдаленном периоде. Результаты исследования были рассмотрены на последнем конгрессе Европейского общества кардиологов в г. Барселоне (Испания) в 2014 году.

Согласно полученным данным в группе амиодарона количество пациентов с возникшим рецидивом ФП в период от 4 до 6 мес после проведения абляции было достоверно меньшим по сравнению с таковым в группе плацебо. Применение амиодарона способствовало также сокращению количества эпизодов ФП, связанных с госпитализацией и необходимостью осуществления кардиоверсии. Кроме того, прием краткого курса амиодарона отсрочил рецидив ФП после процедуры абляции у пациентов как с пароксизмальной, так и с персистирующей формой ФП. При этом в группе персистирующей формы ФП наблюдался более длительный безрецидивный период. Авторы исследования сделали вывод, что, хотя современные руководства не дают рекомендаций по антиаритмической терапии после процедуры абляции, краткосрочное лечение амиолароном целесообразно рассматривать, в частности, для пациентов с персистирующей формой ФП. Дополнительным преимуществом данной тактики может быть снижение стоимости ухода за пациентами после процедуры абляции. Результаты исследования АМІО-САТ учтены в решении Экспертного совета АКУ, в котором указывается, что 8-недельную терапию амиодароном можно использовать для снижения количества рецидивов персистирующей и пароксизмальной ФП и частоты госпитализаций после проведения катетерной

Следует также отметить, что на украинском фармацевтическом рынке появилась внутривенная форма пропафенона, что, несомненно, важно для клинической



О.С. Сычев

практики, поскольку именно пропафенон для внутривенного введения является препаратом первого выбора для восстановления ритма у пациентов с пароксизмальной формой  $\Phi\Pi$  (до 7 сут) и отсутствием выраженной органической патологии сердца, что также отражено в решении Экспертного совета AKУ.

#### ? Какие вопросы сегодня стоят на повестке дня в работе Ассоциации аритмологов Украины?

 Одна из главных наших задач — стремиться к тому уровню оказания высокоспециализированной помощи пациентам с нарушениями сердечного ритма, который мы наблюдаем сегодня в европейских странах. Аритмология – одна из наиболее прогрессивных сфер кардиологии, которая очень быстро привлекает новейшие технологии и продуктивно использует их не только в диагностике, но и в лечении заболеваний. Во всем мире сегодня увеличивается количество инвазивных процедур у больных с аритмиями, которые не только улучшают качество жизни, но и продлевают ее. У нас для более широкого внедрения таких процедур в практику есть все необходимые знания, профессиональные навыки и клинические базы. В течение 2010-2013 гг. в Украине наметилась положительная тенденция в отношении количества имплантируемых устройств и инвазивных процедур при аритмиях в целом. Так, в 2013 г. в стране насчитывалось 36 центров, в которых активно проводили имплантацию внутрисердечных устройств. Однако за последний год частота таких процедур существенно сократилась, что в определенной мере объясняется экономическими причинами и ситуацией в стране. Значительную роль играет также несвоевременная диагностика аритмий, обусловленная недостаточной настойчивостью врачей первичного звена здравоохранения, которые должны объяснять пашиентам, как важно своевременно пройти обследование в специализированной клинике и при необходимости провести несложную процедуру, позволяющую сохранить активность и во многих случаях жизнь. Мы продолжаем проводить активную образовательную работу во всех регионах Украины среди врачей, особенно специалистов первичного звена, от которых зависит своевременное направление пашиентов с нарушениями ритма сердца на обследование в высокоспециализированные центры. Для этого организуются тематические циклы и конференции на базе кафедры кардиологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика и отдела аритмий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, а также выездные мастер-классы и школы.

С 16 марта по 15 апреля пройдет тематический цикл усовершенствования врачей «Клиническая электрофизиология и аритмология», а 19-20 мая мы приглашаем всех принять участие в V Конференции Ассоциации аритмологов Украины, которая состоится в Киеве.

Подготовила Наталья Очеретяная



М.И. Лутай, д.м.н., профессор, С.В. Федькив, И.П. Голикова, ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

## Клиническое значение отложения жировой ткани в миокарде. Случай липоматозной гипертрофии правого желудочка

Отложение жировой ткани в миокарде встречается при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (перенесенном инфаркте миокарда – ИМ в анамнезе, аритмогенной дисплазии правого желудочка – АДПЖ, кардиальной липоме, липоматозной гипертрофии межпредсердной перегородки – ЛГ МПП, дилатационной кардиомиопатии – ДКМП), а также как вариант возрастной нормы. Физиологический жир откладывается в миокарде с возрастом и часто выявляется у пациентов в свободной стенке ПЖ при проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ).

Замещение рубцовой ткани жировой часто наблюдается после перенесенного ИМ в сочетании с сердечной недостаточностью (СН). В миокарде происходит репаративный процесс, который начинается с воспалительного ответа, пролиферации, ангиогенеза и приводит к образованию коллагена, формирующего рубцовую ткань, которая впоследствии заполняется адипоцитами.

В ходе гистологических исследований выявляют замещение рубцовой ткани в миокарде левого желудочка (ЛЖ) жировой (липоматозная метаплазия) у 68-84% пациентов с ИМ в анамнезе. Патогенез этого процесса до конца не ясен, однако предполагается, что причиной формирования жировой ткани миокарда (ЖТМ) может быть неспособность кардиомиоцитов в состоянии ишемии метаболизировать свободные жирные кислоты, необходимые для нормального питания миокарда, а также нарушение сократительной способности миоцитов. Не обнаружено особенностей формирования жировых отложений ЛЖ в зависимости от пола, возраста, наличия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, графики ЭКГ (наличие элевации сегмента ST или зубца Q). При этом отмечается более высокая частота развития липоматозной метаплазии после проведения реперфузионной терапии (аортокоронарного шунтирования, чрескожного коронарного вмешательства), что, по-видимому, связано с патогенезом формирования жировой ткани. Возможно, восстановление кровотока в пораженных коронарных артериях запускает передифференцировку клеток рубцовой ткани в адипоциты в зоне ИМ. Не наблюдается различий в количестве ЖТМ в зависимости от локализации инфаркта. Редко определяются зоны повреждения, которые содержат более 75% жировой ткани, и никогда не встречается трансмуральное отложение жира в миокарде. Жировая ткань в зоне ИМ обычно локализуется субэндокардиально, имеет тонкую линейную или

криволинейную конфигурацию и может сочетаться с истончением стенки или кальцификацией миокарда ЛЖ. Отложение ЖТМ ЛЖ отсутствует в период до 6 мес и увеличивается прямо пропорционально времени после перенесенного ИМ.

С помощью МСКТ выявляют ЖТМ у 22-62% пациентов с ИМ в анамнезе.

На рисунке 1 представлены результаты МСКТ-вентрикулографии с признаками наличия жирового компонента в стенке ЛЖ.

Аритмогенная дисплазия правого же**лудочка** — миокардиальная патология, характеризующаяся фиброзно-липоматозным замещением с истончением миокарда ПЖ («пергаментное серце»). Развитие АДПЖ начинается с сегментарного поражения миокарда ПЖ, заболевание постепенно прогрессирует с диффузным распространением (в ряде случаев на ЛЖ). Прогрессирование может начаться в любом возрасте, чаще - во взрослом (с 15-20 лет). Преимущественно поражает мужчин. Распространенность заболевания – 1 случай на 5 тыс. населения. Развитие данной патологии связано с генетическим дефектом десмосом, соединяющих между собой миоциты. Таким образом, АДПЖ считается генетическим заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования. Прогрессирование и клиническая картина заболевания зависят от двух факторов: анатомической распространенности поражения, что определяет кардиальную функцию, и электрической нестабильности миокарда, что может привести к внезапной смерти в результате фатальных аритмий. Критерии, разработанные группой экспертов для диагностики АДПЖ, изначально были предложены в 1994 г., дополнены и расширены в 2010 г. Диагноз устанавливается при наличии 2 больших критериев или 1 большого и 2 малых, или 4 малых.

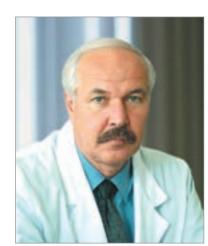
К большим диагностическим критериям АДПЖ относятся: выраженная дилатация и снижение фракции выброса ПЖ при отсутствии или минимальном вовлечении ЛЖ: локальные

аневризмы ПЖ; выраженная сегментарная дилатация ПЖ; фибролипоматозное замещение миокарда по данным эндомиокардиальной биопсии; эпсилон-волна или ограниченное расширение комплекса QRS (>110 мс) в правых грудных отведениях; семейный (наследственный) характер заболевания, что подтверждено данными аутопсии или в ходе хирургического вмешательства.

Малыми диагностическими критериями АДПЖ являются: умеренная общая дилатация ПЖ и/или снижение его фракции выброса при нормальном ЛЖ; умеренная сегментарная дилатация ПЖ; регионарная гипокинезия ПЖ; инвертированный зубец Т в правых грудных отведениях при отсутствии блокады правой ножки пучка Гиса у лиц старше 12 лет; наличие блокады правой ножки пучка Гиса у лиц старше 12 лет; поздние потенциалы желудочков; желудочковая тахикардия с ЭКГпризнаками блокады левой ножки пучка Гиса; частые желудочковые экстрасистолы; наличие в семейном анамнезе случаев внезапной, преждевременной смерти родственников моложе

Типичная локализация изменений при АДПЖ — так называемый «треугольник дисплазии»: выносящий тракт ПЖ, диафрагмальная стенка под задней створкой трикуспидального клапана, верхушка ПЖ. В результате фиброзно-липоматозного замещения миокарда свободная стенка ПЖ становится тонкой и полупрозрачной — «пергаментной». В 50% случаев формируются мешотчатые аневризмы на верхушке и нижней стенке ПЖ (треугольник дисплазии).

При наличии АДПЖ имеются клинические и гистологические доказательства фиброзно-липоматозного замещения в ЛЖ в 47-76 % случаев, в межжелудочковой перегородке (МЖП) — в 20% случаев, в связи с чем АДПЖ не может рассматриваться как изолированное поражение ПЖ. Изменения ЛЖ характеризуются трансмуральным или субэпикардиальным и интрамуральным



М.И. Лутай

фиброзно-липоматозным замещением тканей МЖП и свободной стенки ЛЖ, чаще региональным, нежели диффузным, преимущественно в заднеперегородочной или заднелатеральной областях. Зона повреждения распространяется от внешнего к внутреннему слою стенки ЛЖ, напоминая картину повреждения свободной стенки ПЖ.

При визуализации АДПЖ с помощью МСКТ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) характерны: дилатация ПЖ (стенки и выносящего тракта), наличие выраженного эпикардиального жира, миокардиальной жировой ткани в трабекулах ПЖ, зубчатых или выпуклых образований (гистологически соответствуют аневризмам свободной стенки ПЖ). Жировая ткань часто определяется в МЖП. Вовлечение ЛЖ выглядит при МСКТ и гистологическом исследовании как клиновидные или полосовидные включения в субэпикардиальной области свободной стенки ЛЖ.

На рисунке 2 представлены MPT-изображения сердца с АДПЖ.

Несмотря на то что МРТ позволяет выявить наличие ЖТМ и истончение стенки, интерпретация этих находок субъективна, зависит от исследователя, и часто имеет место ложноположительная диагностика АДПЖ при «физиологическом» отложении жира в процессе старения миокарда. Поэтому настоятельно рекомендуется при диагностике основываться на обнаружении не только ЖТМ, но и нарушения функции ПЖ. Небольшие участки жировой ткани лучше визуализируются

Продолжение на стр. 28.

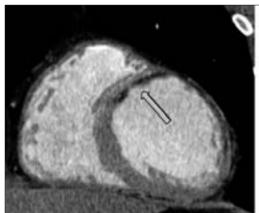




Рис. 1. МСКТ сердца с внутривенным контрастированием пациента 63 лет с перенесенным ИМ

В проекции передней стенки ЛЖ – постинфарктные рубцовые изменения (субэндокардиально) с признаками замещения жировой тканью в виде гиподенсной зоны линейной формы (указано стрелками)\*

<sup>\*</sup> На этом и последующих рисунках представлены данные МСКТ-кабинета ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины)

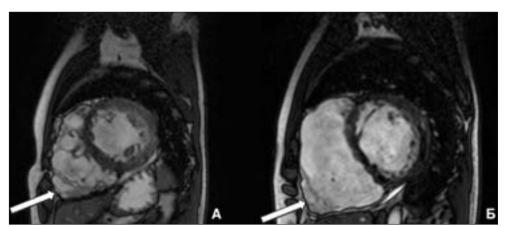


Рис. 2. MPT-сердца с внутривенным контрастированием пациента 18 лет с АДПЖ На MPT-сагиттальных изображениях отмечаются признаки наличия локальных аневризм в области передней стенки и верхушки ПЖ (A), дилатация и истончение стенки ПЖ с содержанием жировой ткани (Б) (указано стрелками).

**М.И. Лутай**, д.м.н., профессор, **С.В. Федькив, И.П. Голикова**, ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

## Клиническое значение отложения жировой ткани в миокарде. Случай липоматозной гипертрофии правого желудочка

Продолжение. Начало на стр. 27.

при проведении МСКТ по сравнению с МРТ. Точный диагноз АДПЖ подтверждается наличием дилатации полости ПЖ, аномалией сокращения стенки ПЖ, фестончатой или выпуклой свободной стенки ПЖ, а также наличием миокардиального жира (свободная стенка ПЖ, трабекулы ПЖ, хорды, МЖП, эпикардиально в свободной стенке ЛЖ).

Еще одной патологией, при которой может наблюдаться отложение жировой ткани в миокарде, является липома. Это доброкачественное новообразование, которое встречается в любом возрасте, чаще одиночное, хотя описаны случаи множественных липом у пациентов с врожденными пороками сердца. Патоморфологически кардиальная липома является доброкачественным образованием и состоит преимущественно из зрелых адипоцитов. Несмотря на то что в процесс могут вовлекаться миошиты на поверхности опухоли, в самой опухоли они отсутствуют, в отличие от ЛГ МПП, в которой миоциты переплетены с адипоцитами. Липомы имеют сферическую форму, окружены капсулой (хотя в некоторых местах она может отсутствовать или истончаться), содержат желтый и не содержат бурый жир, в отличие от ЛГ МПП. Большинство опухолей располагаются субэндо- или субэпикардиально, около 25% липом являются интрамуральными. Наиболее частая локализация – в ЛЖ, правом предсердии и МПП.

Как правило, липомы миокарда асимптомны. В отдельных случаях наблюдаются признаки снижения сократительной способности сердца, нарушения ритма, атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости.

Субэпикардиальные опухоли могут вызывать сдавление сердца, выпот в перикард; субэндокардиальные проявляются симптомами, соответствующими их локализации.

При проведении обследования у пациентов с липомами сердца часто обнаруживают кардиомегалию, также описана шарообразная форма сердца. На эхокардиографии визуализируется эхогенная дополнительная структура с четкими контурами. При МСКТ и МРТ выявляют гомогенные жировые отложения в миокарде или перикарде, которые не накапливают контрастное вещество, при этом контуры образования гладкие. МРТ позволяет определить специфичность ткани по интенсивности сигнала, характерной для жировой ткани. Дифференциальная диагностика наличия физиологического жира и липомы с помощью МРТ не составляет труда, поскольку липома представляет собой инкапсулированную округлую жировую массу.

Патологией, характеризующейся отложением ЖТМ, является липоматозная гипертрофия межпредсердной перегородки. ЛГ МПП – доброкачественное образование, при котором наблюдается чрезмерное отложение жира в МПП, ее утолщение до 2 см. Данное заболевание чаще встречается у женщин, ассоциируется с ожирением, его частота увеличивается с возрастом. При ЛГ МПП визуализируется гантелевидная жировая масса вокруг fossa ovalis без усиления при контрастировании. Знание особенностей локализации ЛГ МПП полезно при дифференциальной диагностике с физиологической ЖТМ и кардиальными липо-

Большинство пациентов с ЛГ МПП асимптоматичны, и жировые отложения обнаруживаются случайно во время

визуализации сердца, операций или аутопсии. Иногда при ЛГ МПП отмечаются клинически значимые симптомы: аритмии, связанные с локализацией новообразования в области переднего и среднего предсердно-желудочковых пучков проводящей системы сердца (суправентрикулярные аритмии, фибрилляции предсердий, атриовентрикулярная блокада), симптомы обструкции выносящего тракта, синкопе, внезапная смерть.

На поздних стадиях ДКМП ЖТМ часто выявляют при проведении аутопсии (тонкий слой в МЖП и стенке ЛЖ). Анамнез заболевания, дилатация и систолическая дисфункция ЛЖ, характерные для ДКМП, позволяют провести дифференциальную диагностику.

Жировая ткань в миокарде как вариант возрастной нормы встречается в 16-43% случаев. Исследовательская группа Saitama Medical University International Medical Center и Токуо Women's Medical University с целью описания физиологической ЖТМ проанализировала данные МСКТ и МРТ сердца пациентов без кардиальной патологии — выраженного коронарного стеноза, кардиомиопатии, пороков клапанов сердца, ИМ или кардиохирургических вмешательств в анамнезе.

Далее в статье ЖТМ обозначается как условно физиологическая.

Согласно данным гистологических исследований физиологический миокардиальный жир выявляют преимущественно в ПЖ, особенно в переднебоковой стенке и верхушке, иногда с небольшим количеством жировых включений в ЛЖ. При этом жировая ткань в большей степени прорастает между мышечными пучками, нежели замещает кардиомиоциты. В ходе

патологоанатомических исследований установлено увеличение частоты обнаружения ЖТМ в ПЖ с возрастом, и ее развитие рассматривают как составляющую процесса старения. Взаимосвязь отложения жировой ткани в миокарде ПЖ с половой принадлежностью и ожирением в настоящее время является предметом дискуссий.

Физиологический миокардиальный жир чаще всего расположен в верхних слоях свободной стенки ПЖ, ближе к эпикарду. В ряде случаев обнаруживаются небольшие включения жира в трабекулах, МЖП и верхушке ЛЖ. С возрастанием жировой инфильтрации толщина ПЖ сохраняется либо увеличивается. В настоящее время отсутствуют данные относительно того, до какой максимальной величины может утолщаться свободная стенка ПЖ.

Дифференциальная диагностика жировых включений в миокарде представлена в таблице.

Учитывая вышеизложенное, представляем клинический случай из нашей практики.

Пациент П., 55 лет, был направлен на консультацию в ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» врачом Центральной районной больницы с двумя взаимоисключающими диагнозами: 1. Гипертрофическая кардиомиопатия, необструктивная форма. 2. Ишемическая болезнь сердца (ИБС): постинфарктный (переднеперегородочно-верхушечный ИМ без зубца Q, 2007), повторный переднебоковой ИМ без зубца Q (октябрь 2012 г.) кардиосклероз. Гипертоническая болезнь III ст. Степень 1. СН I ст. Риск очень высокий.

На приеме в консультативной поликлинике института пациент предъявлял жалобы на инспираторную одышку, возникающую при ходьбе на расстояние до 1000 м (одышка проходила самостоятельно после остановки через 2-3 мин), периодические боли в области сердца, длительные (до 1 ч), не связанные с физическими нагрузками, нечастые эпизоды повышения уровня артериального давления (АД) до 160/90 мм рт. ст., как правило, 135/85 мм рт. ст.

Из анамнеза известно, что в течение 10 лет является инвалидом II группы по поводу полиневрита нижних конечностей. Стаж курения — 30 лет. Семейный анамнез — мать страдает гипертонической болезнью.

При первичном осмотре состояние удовлетворительное. Гиперстенического телосложения, ожирение II ст. (рост 172 см, вес 100 кг, индекс массы тела  $34.5 \text{ кг/м}^2$ ), преимущественно по абдоминальному типу (окружность талии 110 см). Кожные покровы и слизистые обычной окраски, чистые. Периферические лимфоузлы не пальпируются. АД 140/90 мм рт. ст., пульс 75 уд/мин. Перкуторно: левая граница относительной сердечной тупости смещена на 1 см кнаружи от левой среднеключичной линии. Аускультативно: деятельность сердца ритмичная, тоны несколько приглушены, акцент второго тона на аорте. Шумов нет. Над легкими ясный легочный звук, дыхание везикулярное. Язык чистый. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, край эластичный, ровный. Кишечник при пальпации без особенностей. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется. Симптом Пастернацкого отрицательный

Тип миокардиального жира	Морфология	Характеристика пациентов	Локализация в сердце	Локализация в миокарде	Толщина миокарда	Размеры сердца
На фоне перенесенного ИМ	Липоматозная метаплазиия фиброза миокарда	Среднего, пожилого возраста	Участок ЛЖ соответствующего бассейна коронарной артерии	Чаще субэндокардиально	Нормальный или истонченный	Нормальные или дилатация ЛЖ
При АДПЖ	Фиброзно- липоматозное замещение миокарда ПЖ, сегментарное	Молодого и среднего возраста, чаще мужчины	Выносящий тракт ПЖ, свободная стенка ПЖ, трабекулы ПЖ, хорда ПЖ, МЖП (со стороны ПЖ), свободная стенка ЛЖ	Субэпикардиально	Истонченный	Дилатация ПЖ
При липоме	Зрелые адипоциты, (желтый жир), капсула	Любого возраста, отсутствие связи с половой принадлежностью	Любая	Чаще субэпикардиально	<b>У</b> толщенный	Часто кардиомегали (шарообразное сердце)
При ЛГ МПП	Адипоциты (в т.ч. бурый жир) прорастают между миоцитами	Зрелого, пожилого возраста, чаще женщины	МПП возле fossa ovale	Практически по всей толщине МПП	<b>У</b> толщенный	Нормальные
Физиологический	Жировая ткань прорастает между мышечными пучками, не замещая их	Пожилого возраста, чаще женщины	Переднебоковая свободная стенка ПЖ, выносящий тракт ПЖ, иногда – трабекулы ПЖ, верхушка ЛЖ	Практически по всей толщине, минимально субэндокардиально	Нормальный или утолщенный	Нормальные

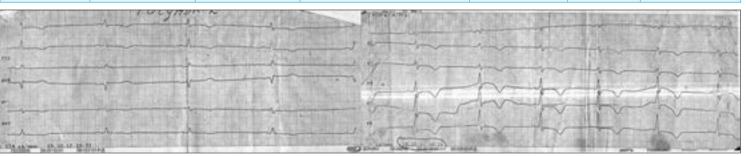


Рис. 3. ЭКГ больного П., 2013 г. Синусовый ритм. Отрицательные зубцы Т до 2 мм в отведениях I, II, aVF и до 6 мм в отведениях V2-V6. Укорочение интервала PQ до 100 мс

www.health-ua.com КАРДІОЛОГІЯ • НАУКА – ПРАКТИЦІ

с обеих сторон. Периферических оте-

В лабораторных анализах крови выявлена гиперхолестеринемия - уровень общего холестерина 6,2 ммоль/л, гипертриглицеридемия -1,92 ммоль/л. Другие данные биохимического и общеклинических анализов крови и мочи, гормоны шитовидной железы без патологических изменений.

На ЭКГ (июль 2013 г., скорость записи 50 мм/с): ритм синусовый, регулярный. ЧСС 68 уд/мин, регистрируются отрицательные зубцы Т до 2 мм в отведениях I, II, aVF и до 6 мм в отведениях V2-V6. Отмечается укорочение интервала PQ до 100 мс (рис. 3).

На ЭКГ, предоставленной для сравнения (январь 2007 г., скорость записи 50 мм/с): синусовый ритм, единичные суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы; слабоотрицательные зубцы Т в отведениях V3-V5; укорочение интервала PQ до 100 мс (рис. 4).

Учитывая результаты ЭхоКГ – утолщение стенки ПЖ до 13 мм при норме менее 5 мм - с целью уточнения диагноза пациенту была дополнительно проведена МСКТ сердца с контрастированием. Результаты МСКТ свидетельствовали о наличии четко выраженной субперикардиальной жировой клетчатки в области передней стенки сердца толщиной от 7 до 14 мм. Также отмечалось диффузное утолщение передней стенки ПЖ до 13 мм за счет жировой инфильтрации сниженной плотности в среднем до -50/-80 ед.Х. (что соответствует плотности жировых масс), с относительно четкими, ровными контурами, условными размерами 60×13 мм. Миокард ЛЖ неоднородной структуры, толщина МЖП -12 мм, задней стенки ЛЖ - 13,4 мм, верхушка — 13 мм, с локальными участками сниженной плотности за счет жировых включений - липоматоз в проекции заднего, диафрагмального,

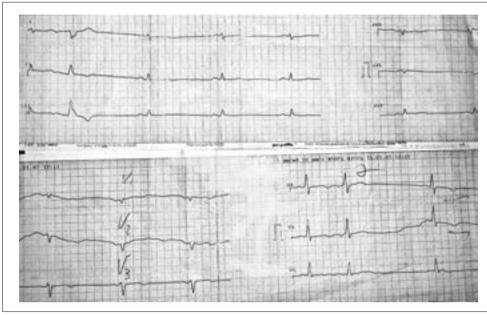


Рис. 4. ЭКГ больного П., 2007 г. Синусовый ритм. Зубцы Т слабоотрицательные в отведениях V3-V5. Укорочение интервала PQ до 100 мс

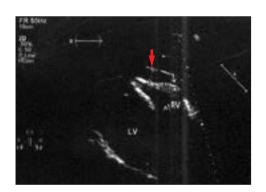


Рис. 5. Трансторакальная ЭхоКГ больного П., 2013 г. Парастернальная позиция по длинной оси ЛЖ. Отмечается утолщение свободной стенки ПЖ до 13 мм (указано белой стрелкой) и сепарация листков перикарда за ПЖ до 15 мм за счет жировых масс (указано красной стрелкой)

Ha ЭхоКГ (июль 2013 г., рис. 5) определялись нормальные размеры полостей сердца; умеренная концентрическая гипертрофия ЛЖ с толщиной стенок 12-13 мм; регионарная гипертрофия ПЖ (толщина стенки -13 мм); диастолическая дисфункция ЛЖ I типа (E/A - 0.7; DT - 250 мс); наличие сепарации листков перикарда за ПЖ до 15 мм за счет жировых масс; фракция выброса 64% без сегментарных нарушений сократимости; систолическое давление в легочной артерии 42 мм рт. ст.; клапанный аппарат без видимой патологии и нарушения функции.

Холтеровский мониторинг ЭКГ: за 24 ч мониторинга регистрировался синусовый ритм со средней ЧСС 78 уд/мин. Выявлены единичные суправентрикулярные экстрасистолы (36 изолированных и 2 парные), короткий (2 с) пароксизм СВТ. Изменений сегмента ST не отмечено.

верхушечного сегментов и МЖП (рис. 6). При графическом анализе коронарных артерий все сосуды хорошо контрастируются до дистальных отделов без признаков стенотических изменений. Заключение: КТ-признаки липоматозного поражения миокарда, преимущественно ПЖ по передней стенке; липоматозная гипертрофия миокарда ПЖ. МСКТ-признаки атеросклеротических изменений коронарных артерий не выявлены.

При клинической оценке полученных данных мы руководствовались следующими фактами.

1. С помощью визуализирующих методов (ЭхоКГ, МСКТ) были выявлены выраженная гипертрофия передней стенки ПЖ (13 мм) за счет диффузного включения жировой ткани в миокард, а также участок выраженной субперикардиальной жировой клетчатки (от 7 до 14 мм) той же локализации.

2. У пациента среднего возраста (55 лет), предъявляющего жалобы на одышку и перебои в работе сердца, с непораженными венечными артериями по данным МСКТ-коронароангиографии выявлены патологические изменения на ЭКГ – отрицательные зубцы Т в отведениях V3-V5, послужившие причиной неправильного диагностирования ИБС.

Это дало основания полагать, что несмотря на то что отложение жировой ткани в миокарде ПЖ в представленном нами случае локализуется в месте, характерном для так называемой физиологической инфильтрации миокарда, оно носит патологический характер и приводит к гипертрофии ПЖ. В связи с этим пациенту был установлен диагноз: липоматозная гипертрофия правого желудочка.

В удовлетворительном состоянии пациент выписан для продолжения лечения по месту жительства. Учитывая наличие умеренной артериальной гипертензии, а также суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол, при выписке назначен бисопролол в дозе 10 мг/сут.

В современной литературе представлено немного клинических случаев обнаружения жировой ткани в миокарде ПЖ, особенно при значительном утолшении его стенки.

При трансторакальной ЭхоКГ в ПЖ выявлена гомогенная дискретная масса, вызывающая обструкцию выносящего тракта. Консистенция образования по данным МРТ соответствовала таковой при интракардиальной липоме согласно диагностическим критериям данного состояния, диагноз подтвержден гистологически, проведено оперативное лечение.

Ориентируясь на данные исследовательской группы Saitama Medical University International Medical Center и Tokyo Women's Medical University с описанием «физиологической» ЖТМ, предполагаем, что рассмотренный нами случай может быть вариантом возрастного отложения жировой ткани в миокарде. Однако

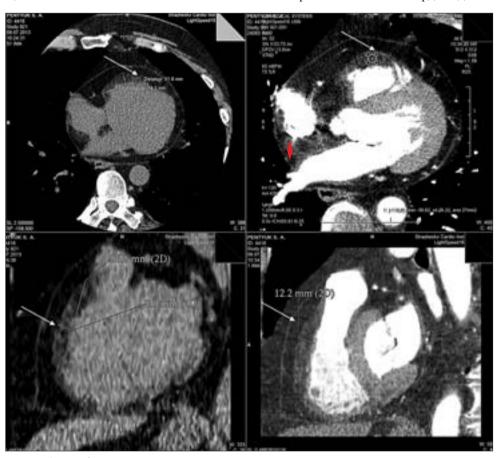


Рис. 6. МСКТ-изображения сердца пациента П. 55 лет в поперечном разрезе. Липоматозное замещение боковой и передней стенки ПЖ за счет жировых включений плотностью -60/-90 ед.Х. (плотность жировых масс), диффузного характера (указано стрелкой), с утолщением стенки ПЖ до 9-14 мм

Нами обнаружено описание клинического случая липоматозной гипертрофии ПЖ у пациентки 56 лет, которую в течение 2 мес беспокоили одышка и сердцебиение (Ajit S. Mullasari et al., 2005). При проведении трансэзофагеальной ЭхоКГ было выявлено утолщение свободной стенки ПЖ до 27 мм, верхушки ПЖ до 9 мм без ее облитерации. МРТ-сканирование показало снижение интенсивности сигнала в миокарде свободной стенки ПЖ и отсутствие поражения коронарных артерий. Дополнительно пациентке была проведена эндомиокардиальная биопсия различных участков миокарда ПЖ. При гистопатологическом исследовании обнаружены жировые отложения, разделяющие кардиомиоциты. Амилоидоз, болезни накопления, саркоматоз были исключены. Установлен диагноз липоматозной гипертрофии ПЖ. Как и в рассмотренном нами случае, диагностический поиск начался после выявления у малосимптомного пациента патологического утолщения миокарда свободной стенки ПЖ при проведении ЭхоКГ, подтвержденного данными томографии.

Описан также случай липоматозной инфильтрации свободной стенки ПЖ у пациентки 73 лет без кардиальных жалоб, что было подтверждено данными ЭхоКГ и MPT (J. Zhang et al., 2009). Для сравнения «диагностической визуализации» и «клинической манифестации» авторы приводят случай пациента (21 год), у которого первым проявлением заболевания было синкопе.

выраженность изменений, асимметричность их локализации, наличие эпикардиальной жировой ткани и сопутствующие клинические проявления могут свидетельствовать о патологическом процессе.

Такое отложение жировой ткани в миокарде ПЖ с его утолщением, безусловно, нельзя считать нормой. В то же время, учитывая частоту подобных находок в свободной стенке ПЖ у пациентов без выраженных клинических проявлений, остается открытым вопрос о том, где находится граница между патологией и физиологическим процессом старения, а также о том, какие факторы влияют на запуск процесса отложения жировой ткани в миокарде. В недавних исследованиях (2014 г.) показано, что наличие эпикардиального жира может способствовать прогрессированию кальцификации коронарных артерий на ранних стадиях атеросклероза, а объем жировых отложений, измеренный при проведении МСКТ, может быть использован как биомаркер повышенного риска коронарного атеросклероза. Можно предположить, что имплементация современных методов визуализации, таких как МСКТ и МРТ, и дальнейшее накопление результатов этих исследований позволят получить ответ на поставленный вопрос в будущем.

Окончательное клиническое решение этого вопроса зависит от прогноза жизни пациентов, количество наблюдений за которыми еще в недостаточной мере представлено в современной литературе.

Список литературы находится в редакции.





Philodication and a mediagram is interested of control of the case of 2000, and the process of the physical median in the case of the median in the median in the case of the median in the median in the median in the case of the median in the median

# Современные тенденции в области антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий

По материалам VI научно-практического семинара «Дни аритмологии в Киеве» (20-21 ноября, 2014 г.)

Фибрилляция предсердий (ФП) — независимый и мощный фактор риска инсульта, пятикратно повышающий вероятность его развития. Результаты лечения ФП во многом определяются тем, получает ли пациент антитромботическую терапию. Возможностям снижения риска тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП был посвящен доклад главного специалиста МЗ Украины по специальности «Функциональная диагностика», заведующего кафедрой функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук, профессора Олега Иосифовича Жаринова.



Каждый шестой инсульт имеет эмболическую природу и характеризуется более тяжелым, чем другие этиологические варианты, течением. Риск инсульта высок даже при бессимптомной ФП: нередко это нарушение ритма диа-

гностируют лишь после развития острого нарушения мозгового кровообращения. По данным авторитетного рандомизированного клинического испытания (РКИ) AFFIRM, применение варфарина ассоциировалось с улучшением выживаемости пациентов с  $\Phi\Pi$  на 53%, тогда как отсутствие в схеме лечения непрямого антикоагулянта повышает риск летального исхода на 41%, несмотря на прием антиаритмических препаратов (на 50% — в случае приема дигоксина). В то же время варфарин имеет узкое терапевтическое окно, из-за чего, назначая этот препарат, врачу приходится выбирать между недостаточно выраженным антитромботическим эффектом, с одной стороны, и геморрагическими осложнениями – с другой. Известно, что приемлемое соотношение эффективность/безопасность на фоне использования варфарина достигается при условии поддержания международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,0-3,0. Однако на практике поддерживать МНО в столь узком диапазоне удается не всегда, и нередко прием варфарина значительно увеличивает этот показатель, вызывая кровотечения. Между тем назначать варфарин в субтерапевтических дозах, которые не способны сколько-нибудь отчетливо влиять на МНО, бессмысленно. Это, в частности, иллюстрируют результаты РКИ ACTIVE W. Так, при «плохом» контроле МНО частота неблагоприятных исходов на фоне приема варфарина и двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин + клопидогрель) была сопоставимой. Напротив, «хороший» контроль МНО ассоциируется с отчетливым повышением эффективности варфарина, который в этом отношении начинает существенно превосходить аспирин и клопидогрель.

Боязнь побочных эффектов варфарина объясняет нежелание врачей назначать данное лекарственное средство больным с  $\Phi\Pi$ , даже перенесшим инсульт. Об этом, например, свидетельствует крупный реестр пациентов с  $\Phi\Pi$  RealiseAF: в мире оральные антикоагулянты получает только половина из них, в Украине — чуть более 30%.

Выбор тактики антитромботической терапии у пациентов с ФП основывают на результатах стратификации факторов риска инсульта при  $\Phi\Pi$  по шкале  $CHA_2DS_2$ -VASc. В 1 балл оценивают сердечную недостаточность, артериальную гипертензию, сахарный диабет, поражение периферических артерий, возраст от 65 до 74 лет, женский пол. 2 балла присваивают пациентам в возрасте >75 лет и перенесшим в прошлом инсульт/транзиторную ишемическую атаку. По сути, использование шкалы СНА, DS, VASc направлено не на поиск больных с ФП, нуждающихся в антитромботическом лечении, а на выявление той крайне малочисленной группы пациентов, которым эта терапия не показана. Действительно, согласно европейским рекомендациям по лечению  $\Phi\Pi$  (2010), оральные антикоагулянты

назначают в случае, если по шкале  $CHA_2DS_2$ -VASc больной набирает  $\geq 2$  баллов. 1 балл позволяет сделать выбор между антикоагулянтом и аспирином (75-325 мг). При полном отсутствии факторов риска (0 баллов) пациент либо получает аспирин, либо антитромботическое лечение ему не проводят вообще.

В последние годы спектр антитромботической терапии существенно расширился. Это произошло благодаря появлению новых оральных антикоагулянтов (НОАК) с более селективным по сравнению с варфарином действием и не требующих регулярного контроля МНО. К таким препаратам, в частности, относятся ингибиторы фактора Харивароксабан и апиксабан, а также прямой ингибитор тромбина дабигатран.

свидетельствующих о том, что антитромботическое действие НОАК развивается быстро. Целесообразность использования именно НОАК перед кардиоверсией объясняется непредсказуемостью антикоагулянтного эффекта варфарина. Действительно, традиционный подход - применение гепарина с дальнейшим, по достижении синусового ритма, переходом на варфарин - в полной мере не защищает от эмболических осложнений, поскольку далеко не всегда к моменту восстановления сократимости предсердий удается достичь целевого МНО. Напротив, однократная доза НОАК перед кардиоверсией с последующим постоянным приемом этого же препарата, очевидно, более эффективно предупреждает отрыв внутрипредсердного тромба и превращение его в эмбол.

Таблица. Сравнительная характеристика НОАК								
	Препарат							
Показатель	Дабигатран (РКИ RE-LY)	Ривароксабан (РКИ ROCKET-AF)	Апиксабан (PKИ ARISTOTLE)					
Механизм действия	Прямой ингибитор тромбина	Прямой ингибитор фактора Ха	Прямой ингибитор фактора Ха					
Биодоступность, %	6	60-80	50					
Время, требуемое для достижения пиковой концентрации в плазме крови, ч	3	3	3					
Период полувыведения, ч	12-17	5-13	9-14					
Путь выведения	Почечный (80%)	Печеночный (2/3), почечный (1/3)	Кишечный (75%), почеч ный (25%)					
Дозировка	150 мг 2 р/сут	20 мг/сут	5 мг 2 p/сут					
Дозировка при почечной дисфункции	110 мг 2 р/сут	15 мг/сут (при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин)	2,5 мг 2 р/сут					
0	Всасывание в кишечни- ке определяется уров- нем рН в желудке. Прием ингибиторов про- тонной помпы всасыва- ние препарата снижает	У пациентов с почечной и печеночной дисфункцией уровень препарата в крови обычно возрастает						
Особенности	Риск кровотечений повышает прием верапамила, амиодарона, хинидина, кетоконазола	Прием препарата натощак снижает его активность; таким образом, лекарственное средство следует принимать после еды						

В обновленных Европейских рекомендациях 2012 года подчеркнуты возможность расширения показаний к применению антикоагулянтов и целесообразность их назначения у пациентов, имеющих 1 балл по шкале  $CHA_2DS_2$ -VASc. Соответственно, резко сузился круг тех пациентов, которым антикоагулянтная терапия не показана.

РКИ, в которых бы проводили прямое сопоставление клинической эффективности новых антикоагулянтов, пока отсутствуют. Тем не менее их фармакологические особенности сравнить можно (табл.)

Время, требуемое для достижения пиковой концентрации в плазме крови, для всех НОАК составляет 3 ч. Вероятно, эти лекарственные средства, в том числе апиксабан, можно использовать вместо прямых антикоагулянтов перед проведением электрической кардиоверсии у пациентов с пароксизмальной ФП (длительность эпизода <48 ч). Во всяком случае, доказательная база, опровергающая такую возможность, отсутствует. Кроме того, накоплено достаточно данных,

Апиксабан у пациентов с неклапанной  $\Phi\Pi$  и дополнительными факторами риска развития инсульта изучался в двух крупных РКИ.

В РКИ ARISTOTLE (n=18 201) проводили сравнительную оценку апиксабана и варфарина. Апиксабан назначали в дозе 5 мг 2 р/сут, дозу варфарина титровали до достижения МНО, равного 2,0-3,0. Первичной конечной точкой (ПКТ) считали инсульт или системную эмболию. Оказалось, что у больных с ФП апиксабан по сравнению с варфарином снижает частоту не только ПКТ (p=0,01), но и кровотечений (p<0,001). Лучший профиль безопасности апиксабана, возможно, связан со стабильностью его действия, отсутствием эффекта «раскачивания» системы гемостаза, свойственного варфарину. Кроме того, уникальными следует считать результаты, свидетельствующие о снижении уровня смертности у пациентов с ФП на фоне лечения апиксабаном (р=0,047). В частности, если при приеме варфарина годовая летальность составляла 3,94%, то при назначении апиксабана -3,52%.

Особенно отчетливое преимущество апиксабана перед варфарином отмечается у пациентов пожилого и старческого возраста, т.е. у лиц в возрасте ≥65 лет. У этих пациентов соотношение эффективность/ безопасность при приеме апиксабана было наиболее благоприятным.

В РКИ AVERROES (n=5599) апиксабан в дозе 5 мг 2 р/сут сравнивали с аспирином в дозе 81-324 мг/сут в лечении пациентов с ФП. Условием включения в РКИ служила невозможность приема больными антагонистов витамина К. В качестве ПКТ оценивали комбинацию инсульта и системной эмболии. Главный вывод исследования: апиксабан по сравнению с аспирином снижает частоту инсульта/системной эмболии (p<0,001), не повышая при этом риска больших кровотечений (р=0,57). В результате у пациентов с ФП уменьшилась частота госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (р=0.001). Важно, что профиль безопасности апиксабана сопоставляли с таковым у аспирина, который крайне редко (примерно у 1% пациентов) приводит к геморрагическим осложнениям. Тем не менее апиксабан оказался столь же безопасен, как и аспирин.

РКИ AVERROES продемонстрировало, что апиксабан предупреждает инсульт/системную эмболию не только у больных с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ≥60 мл/мин/1,73 м², но и при почечной дисфункции (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м²), хотя в таком случае дозу препарата следует уменьшить до 2,5 мг 2 р/сут. В целом НОАК, особенно апиксабан, являются препаратами выбора для больных с менее благоприятным прогнозом, у которых исключительно важно соблюдать баланс между антитромботической активностью лекарственного средства, с одной стороны, и безопасностью лечения — с другой.

В последнюю версию рекомендаций Американской ассоциации сердца и Американской коллегии кардиологов (АНА/АСС, 2014) по ведению пациентов с неклапанной ФП внесены следующие принципиальные положения, касающиеся антитромботической терапии:

• основой для выбора тактики должна служить не шкала  $CHADS_2$ , а шкала  $CHA_2DS_2$ -VASc;

• шкалу геморрагических осложнений (HAS-BLED) следует применять исключительно с целью оценки риска кровотечений, но не для выбора специфической терапии;

• в качестве антикоагулянтов допустимо использовать не только варфарин, но и дабигатран, ривароксабан и апиксабан;

• основное показание для назначения НОАК – нестабильный контроль МНО;

• для успешного балансирования между рисками развития инсульта/системной эмболии и кровотечения может потребоваться временный переход на нефракционированный либо низкомолекулярный гепарин;

при стентировании у пациентов с ФП
 преимущество имеют металлические стенты;
 антитромботический эффект аспирина при ФП незначителен.

Таким образом, в области антикоагулянтной терапии при ФП наблюдаются следуюшие тенденции:

 изменение принципов стратификации риска при ФП;

 расширение показаний для приема НОАК — препаратов, более удобных, эффективных и безопасных, чем варфарин;

накопление доказательной базы эффективности НОАК, в частности апиксабана.

Подготовил Глеб Данин

Статья напечатана при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи Корпорейшн» в Украине. WUKAPl2715010





## Европейские рекомендации по ведению пациентов с острой тромбоэмболией легочной артерии: ключевые положения

Рабочая группа Европейского общества кардиологов (сопредседатели – S.V. Konstantinides, A. Torbicki).

Согласовано с Европейским респираторным обществом

Продолжение. Начало в № 5, 2014 г.

На рисунке 3 приведен алгоритм диагностики у пациентов, не относящихся к группе высокого риска ТЭЛА.

#### Прогнозирование

Риск раннего летального исхода определяется на основании данных, приведенных в таблице 8. Индекс тяжести ТЭЛА устанавливают на основании шкалы PESI (табл. 9).

Оценку тяжести по шкале PESI осуществляют следующим образом (табл. 10).

При предполагаемой или подтвержденной ТЭЛА для выявления пациентов с высоким риском раннего летального исхода рекомендуется проводить стартовую стратификацию риска, которую основывают на наличии шока или персистирующей артериальной гипотензии (I-B).

У больных, не относящихся к группе высокого риска, для разграничения низкого и промежуточного риска ТЭЛА следует обсудить целесообразность оценки с помощью валидированной прогностической шкалы, желательно PESI или ее упрощенного варианта (Па-В).

У пациентов, относящихся к группе промежуточного риска, для дальнейшей его стратификации предлагается оценить необходимость оценки функции ПЖ (с помощью эхокардиографии либо компьютерной томографии) и повреждения миокарда (используя его лабораторные биомаркеры) (Па-В).

#### Лечение острой фазы

#### Высокий риск ТЭЛА (у пациентов с шоком и артериальной гипотензией)

У больных, относящихся к группе высокого риска ТЭЛА, рекомендуется сразу же, не откладывая, начинать внутривенное введение антикоагулянтов (нефракционированного гепарина) (I-C).

Рекомендуется тромболитическая терапия (I-B) (табл. 11).

#### Противопоказания к проведению тромболитической терапии

Если полная доза тромболитика противопоказана или неэффективна, в качестве альтернативы хирургической эмболэктомии из легочной артерии следует рассмотреть целесообразность чрескожного катетерного вмешательства (Па-C).

## Промежуточный и низкий риск ТЭЛА (у пациентов без шока и артериальной гипотензии) Парентеральные антикоагулянты, назначаемые в комбинации с антагонистами витамина К

Пациентам с промежуточной и низкой клинической вероятностью ТЭЛА на период обследования рекомендуется немедленное начало парентерального введения антикоагулянта (I-C).

Большинству больных в острой фазе ТЭЛА в качестве парентерального антикоагулянта рекомендуется вводить низкомолекулярный гепарин или фондапаринукс (I-A) (табл. 12).

Параллельно парентеральному антикоагулянту рекомендуется назначать антагонист витамина K (ABK), дозу которого корригируют по целевому международному нормализованному отношению, равному 2,5 (допустимые пределы 2,0-3,0) (I-B).

### Новые пероральные антикоагулянты

В качестве альтернативы комбинации парентерального антикоагулянта и ABK рекомендуется назначать антикоагулянт в сочетании с ривароксабаном (15 мг 2 р/сут в течение 3 нед, затем по 20 мг 1 р/сут) или апиксабаном (10 мг 2 р/сут в течение 7 дней, затем по 5 мг 2 р/сут) (I-B).

После введения парентерального антикоагулянта больным в острой фазе ТЭЛА в качестве альтернативы ABK предлагается назначать эдоксабан или дабигатран (150 мг 2 р/сут либо 110 мг 2 р/сут пациентам в возрасте >80 лет или принимающим верапамил) (I-B).

упрощенная визуализирующих биомаруеров	Таблица 8. Классификация риска раннего летального исхода при ТЭЛА					
Риск раннего летального исхода Шок или артериальная упрощенная упрощенная визуализирующих биомприсоря	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		Параметры риска и балльная оценка			
ГЕЗГЕТ МЕТОДОВ			артериальная	или	дисфункция по данным визуализирующих	кардиоспецифических
Высокий + (+) + (+)	Высокий		+	(+)	+	(+)
Промежуточно- + Имеются оба признаки	Промежуточный	высокий	-	+	Имеются оба признаки	
. Споможиточно-		Промежуточно-	-	+	Имеется один признак (или отсутствуют обс	
	Низкий		-	-	Исследуют только у некоторых пациентов Если результат известен, он отрицательный	

Таблица 9. Индекс тяжести ТЭЛА (PESI)			
Показатель	Баллы		
Показатель	Оригинальная версия	Упрощенная версия	
Возраст	Годы	1 (у пациентов в возрасте >80 лет)	
Мужской пол	+10	-	
Онкологическая патология	+30	1	
Хроническая сердечная недостаточность	+10	1	
Хроническая патология легких	+10	<b>'</b>	
Частота пульса ≥110 уд/мин	+20	1	
САД <100 мм рт. ст.	+30	1	
Частота дыхания >30 в мин	+20	-	
Температура тела <36°C	+20	-	
Нарушения ментального статуса	+60	-	
Сатурация артериальной крови кислородом <90%	+20	1	

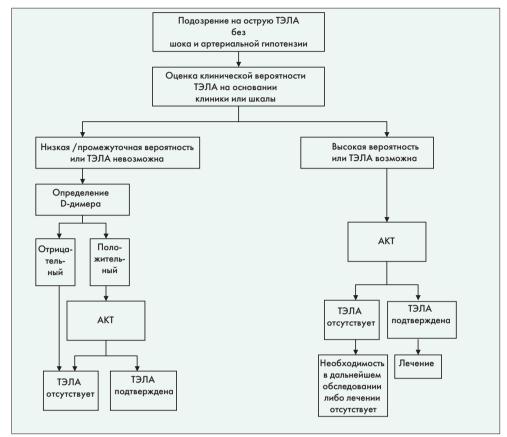


Рис. 3. Диагностический поиск у пациентов, не относящихся к группе высокого риска ТЭЛА

Новые антикоагулянты (ривароксабан, апиксабан, дабигатран, эдоксабан) не рекомендуется назначать больным с тяжелым повреждением почек (III-A).

### Реперфузионная терапия

У больных без шока и артериальной гипотензии не рекомендуется рутинно проводить первичный системный тромболизис (III-B).

За пациентами с промежуточно-высоким риском ТЭЛА предлагается осуществлять тщательное наблюдение, цель которого состоит в раннем распознавании гемодинамической декомпенсации и своевременном проведении реперфузии спасения (I-B).

У больных с промежуточно-высоким риском ТЭЛА и клиническими признаками гемодинамической декомпенсации следует рассмотреть целесообразность проведения тромболитической терапии (Па-В).

1	Габлица 10. Оценка тяжести	ТЭЛА по шкале PES	l	
Оригинальная версия		Упрощенная версия		
Балльная оценка	Риск смерти в первые 30 сут	Балльная оценка	Риск смерти в первые 30 сут	
Класс I: ≤65 баллов	Очень низкий (0-1,6%)	0	1,0%	
Класс II: 66-85 баллов	Низкий (1,7-3,5%)		(95% ди 0-2,1%)	
Класс III: 86-105 баллов	Умеренный (3 <b>,2-7,</b> 1%)			
Класс IV: 106-125 баллов	Высокий (4,0-11,4%)	≥1	10,9% (95% ди 8,5-13,2%)	
Класс V: >125 баллов	Очень высокий (10,0-24,5%)		,,	

Таблица 11. Режим тромболитической терапии, рекомендуемый при ТЭЛА			
Препарат	Доза		
Нагрузочная доза – 250 000 МЕ в течение 30 мин. Далее 100 000 МЕ/ч на протях			
Стрептокиназа	Усиленный режим: 1,5 млн ME в течение 2 ч		
Урокиназа	Нагрузочная доза – 4400 МЕ в течение 10 мин. Далее 4400 МЕ/кг/ч на протяжении 12-24 ч		
	Усиленный режим: 3 млн МЕ в течение 2 ч		
DA	100 мг в течение 2 ч		
rtPA	Альтернативный режим: 0,6 мг/кг в течение 15 мин (максимальная доза 50 мг)		

Таблица 12. Парентеральные антикоагулянты, рекомендуемые при ТЭЛА			
Препарат	Доза	Режим введения	
Эноксапарин	1,0 мг/кг или 1,5 мг/кг	Каждые 12 ч или 1 раз в сутки	
Тинзапарин	175 МЕ/кг	1 раз в сутки	
Дальтепарин	100 МЕ/кг или 200 МЕ/кг	Каждые 12 ч или 1 раз в сутки	
Надропарин	86 МЕ/кг или 171 МЕ/кг	Каждые 12 ч или 1 раз в сутки	
Фондапаринукс	5 мг (при массе тела <50 кг) 7,5 мг (при массе тела 50-100 кг) 10 мг (при массе тела >100 кг)	1 раз в сутки	

32 Тематичний номер ● Лютий 2015 р.

У пациентов с промежуточно-высоким риском ТЭЛА и высоким риском кровотечений, индуцированных тромболитической терапией, рекомендуется рассмотреть целесообразность выполнения хирургической эмболэктомии из легочной артерии либо чрескожного катетерного вмешательства (IIb-C).

#### Венозные фильтры

Следует рассмотреть целесообразность имплантации венозного кава-фильтра при острой ТЭЛА и абсолютных противопоказаниях к проведению антикоагулянтной терапии либо рецидиве ТЭЛА на фоне антикоагуляции с достигнутым терапевтическим уровнем (IIa-C).

Пациентам с ТЭЛА не рекомендуется выполнять рутинную имплантацию венозных кавафильтров (III-A).

Тактика ведения больных в зависимости от риска ТЭЛА представлена на рисунке 4.

У пациентов с ТЭЛА и наличием преходящих (обратимых) факторов риска пероральные антикоагулянты предлагается назначать в течение 3 мес (I-B).

У больных с ТЭЛА, возникшей без явных причин, пероральные антикоагулянты рекомендуется назначать в течение ≥3 мес (I-A).

Целесообразность проведения пролонгированной антикоагулянтной терапии следует рассмотреть у пациентов с первым эпизодом ТЭЛА, возникшей без явных причин, и низким риском кровотечений (IIa-B).

Рекомендуется проведение антикоагулянтной терапии неопределенной продолжительности у больных со вторым эпизодом ТЭЛА, возникшей без явных причин (I-B).

Если необходимо длительное проведение антикоагулянтной терапии, в качестве альтернативы ABK (в отсутствие тяжелого повреждения почек) следует рассмотреть целесообразность назначения ривароксабана (20 мг 1 р/сут), дабигатрана (150 мг 2 р/сут либо 110 мг 2 р/сут для пациентов в возрасте >80 лет или принимающих верапамил), апиксабана (2,5 мг 2 р/сут) (Па-В).

У пациентов, длительное время получающих антикоагулянтную терапию, через регулярные промежутки времени следует выполнять повторную оценку соотношения «риск/польза» лечения (I-C).

У больных, не переносящих или отказывающихся получать какие-либо пероральные антикоагулянты для длительной вторичной профилактики венозной тромбоэмболии, можно рассмотреть целесообразность пролонгированного приема аспирина (IIb-B).

#### Хроническая тромбозмболическая легочная гипертензия

Если у пациента, выжившего после ТЭЛА, сохраняется персистирующая одышка, следует рассмотреть целесообразность проведения диагностического поиска хронической тромбоэмболической легочной гипертензии — XТЛГ (IIa-C) (рис. 5).

В настоящее время не рекомендуется проводить скрининг на выявление  $XTЛ\Gamma$  у бессимптомных пациентов, перенесших TЭЛА (III-C).

Предусматривается, что у всех больных ХТЛГ оценку их операбельности и выбор прочих методов лечения должен проводить консилиум высококвалифицированных специалистов разного профиля (I-C).

У всех пациентов с  $XTЛ\Gamma$  рекомендуется проводить пожизненную антикоагулянтную терапию (I-C).

У больных ХТЛГ предлагается выполнять хирургическую легочную эндартерэктомию (I-C).

Пероральный стимулятор гуанилатциклазы — риоцигулат — рекомендуется назначать тем манифестным пациентам, которых консилиум специалистов по ХТЛГ (в том числе ≥1 опытный хирург, специализирующийся на легочной эндартерэктомии) признал неоперабельными либо у которых после хирургического вмешательства сохраняется персистирующая/рецидивирующая ХТЛГ (I-B).

Целесообразность приема препаратов, одобренных для лечения легочной артериальной гипертензии, может быть рассмотрена у манифестных больных, которых консилиум специалистов по ХТЛГ (в том числе ≥1 опытный хирург, специализирующийся на легочной эндартерэктомии) признал неоперабельными (IIb-B).

На рисунке 6 представлен алгоритм выбора лечения у пациентов с ХТЛГ.

Подозрение на ТЭЛА у беременных требует строгой верификации диагноза с помощью валидированных методов (I-C).

Чтобы избежать ненужной лучевой нагрузки (табл. 13), можно определить уровень D-димера. Отрицательный результат этого теста у беременных имеет такую же клиническую значимость, как и у небеременных пациенток (IIb-C).

Целесообразность проведения компрессионной сонографии вен нижних конечностей может быть рассмотрена для того, чтобы избежать ненужной лучевой нагрузки, поскольку распознавание проксимального ТГВ подтверждает диагноз ТЭЛА (IIb-C).

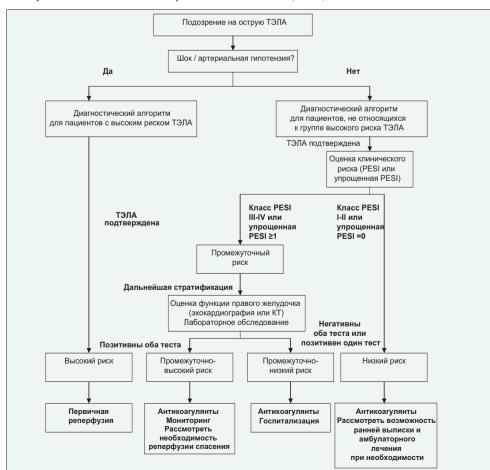


Рис. 4. Тактика ведения больных в зависимости от риска ТЭЛА

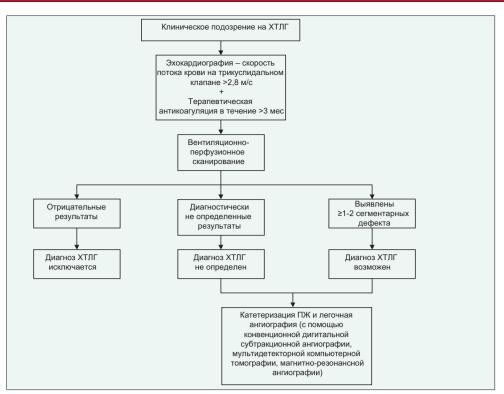


Рис. 5. Диагностический алгоритм при ХТЛГ

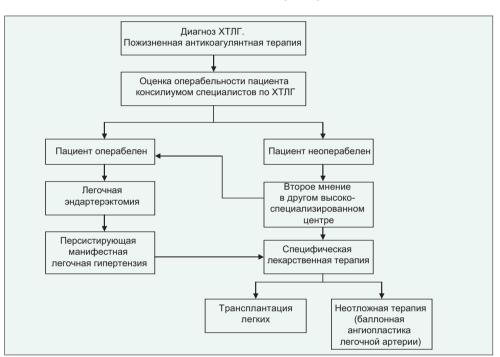


Рис. 6. Алгоритм выбора лечебной тактики при ХТЛГ

Таблица 13. Расчетная доза радиации, поглощаемой в процессе диагностики ТЭЛА			
Исследование		Расчетная доза радиации, миллизиверт	
		Воздействие на плод	Воздействие на мать (грудные железы)
Рентгенография органов грудной клетки		<0,01	0,01
Перфузионная сцинтиграфия легких с альбумином, меченным технецием-99m	Низкая доза – 40 МБк	0,11-0,20	0,28-0,50
	Высокая доза – 200 МБк	0,20-0,60	1,20
Вентиляционное сканирование легких		0,10-0,30	<0,01
AKT		0,24-0,66	10-70

Целесообразность перфузионной сцинтиграфии может быть рассмотрена для исключения ТЭЛА у беременных с нормальными результатами рентгенографии органов грудной клетки (Пь.С.)

Необходимость проведения АКТ может быть рассмотрена при наличии отклонений на рентгенограмме органов грудной клетки или невозможности выполнения сцинтиграфии легких (IIa-C).

У беременных без шока и артериальной гипотензии рекомендуется введение низкомолекулярных гепаринов в дозах, подобранных по массе тела пациентки (I-B).

## Пациенты онкологического профиля

У больных онкологического профиля бессимптомную ТЭЛА следует лечить так же, как и манифестную форму (Па-С).

Отрицательный результат исследования D-димера у пациентов онкологического профиля имеет такую же клиническую значимость, как и у больных без онкологической патологии (Па-В)

У пациентов онкологического профиля в первые 3-6 мес от момента развития ТЭЛА следует рассмотреть целесообразность подкожного введения низкомолекулярных гепаринов в дозах, подобранных по массе тела больного (Па-В).

У пациентов онкологического профиля с ТЭЛА предлагается рассмотреть целесообразность продолжительной (>3-6 мес) антикоагулянтной терапии, которая должна длиться или неопределенно долго, или до полного излечения онкологического заболевания (IIa-B).

Authors/Task Force Members, Konstantinides S.V., Torbicki A. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC)Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2014 Nov 14;35(43):3033-73.





## Долгосрочное ведение пациентов с высоким кардиоваскулярным риском: основные задачи и перспективы

Пациенты с уже развившимся инфарктом миокарда (ИМ), поступающие в отделение реанимации и интенсивной терапии, априори относятся к больным высокого риска. И все же для ученого и врача с многолетней клинической практикой существуют особые категории пациентов с очень высоким риском, требующие особого внимания и индивидуального, не всегда стандартного подхода к лечению. Как правильно расставить приоритеты в повседневной деятельности при ведении больных высокого риска, как индивидуализировать их лечение, одновременно соблюдая официальные рекомендации, — на эти и другие вопросы отвечает член-корреспондент НАМН Украины, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко.

На сегодня определено большое количество факторов сердечно-сосудистого (СС-) риска, но в повседневной практике важно выделить наиболее приоритетные направления профилактики у пациентов. С Вашей точки зрения, на каких факторах врачу следует сосредоточить основное внимание у больных высокого риска?

 Работа в области ведения пациентов с острыми формами ишемической болезни сердца (ИБС) с годами только укрепляет убеждение о том, что лечение — это не только четкое следование общепринятым алгоритмам. Постоянный поиск, часто интуитивный, тех путей, которые позволят реализовать защитные силы организма; попытки понять, какие штрихи необходимо привнести в общую картину ведения конкретного пациента, для того чтобы она стала гармоничной, – все это позволяет говорить об умении лечить как об искусстве. Конечно, каждый пациент нашего отделения имеет высокий СС-риск. Но есть факторы, наличие которых заставляет проявлять гораздо большую настороженность и ожилать более тяжелого течения заболевания, нестандартных реакций организма. К таким факторам относятся прежде всего курение, наличие сахарного диабета (СД) 2 типа и дислипидемии.

К категории наиболее трудных и даже «загадочных» больных относятся пациенты с СД 2 типа, у которых многие заболевания, в том числе кардиоваскулярные, приобретают иные характеристики по сравнению с таковыми у пациентов без СД. Это всегда повод задуматься о том, насколько недостаточны еще наши знания в области патогенеза многих СС-заболеваний и взаимного влияния двух состояний — системного атеросклероза и нарушений углеводного обмена

## Существует ли на сегодня однозначный ответ на вопрос: какое направление терапии имеет наибольшее значение для улучшения прогноза пациентов с СД 2 типа?

Однозначного ответа не существует, хотя определена польза комплексного воздействия на все факторы риска, включая нарушения углеводного обмена, липидного спектра, повышение артериального давления и т.д. После того как в исследованиях по изучению эффективности сахароснижающей терапии в улучшении прогноза при СД 2 типа не было достигнуто ожидаемых результатов, пациентов с этой патологией

стали активно включать в исследования по первичной и вторичной СС-профилактике у больных высокого риска. Так, были получены результаты, на основании которых разработаны современные стандарты по снижению СС-риска при СД.

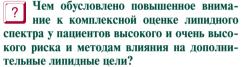
В настоящее время не оспаривается мнение о том, что СД 2 типа следует рассматривать как эквивалент ИБС при оценке СС-риска и что такие пациенты имеют крайне высокий сосудистый риск. Это определяет необходимость более активных вмешательств у этих больных, более настойчивого комплексного воздействия на те факторы риска, которые в наибольшей степени влияют на прогноз.

Один из вышеназванных факторов риска - дислипидемия - заслуживает подробного рассмотрения уже потому, что нарушения обмена липидов играют огромную роль в прогрессировании сосудистой патологии, что крайне актуально для пациентов с СД. Кроме того, сегодня обсуждение проблем. связанных с нарушением липидного спектра, не ограничивается только влиянием на основную липидную цель — уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Сегодня понятие «дислипидемия», помимо повышения уровней общего ХС и ХС ЛПНП, включает множество других вариантов нарушений липидного спектра: гипертриглицеридемию, соотношение уровней аполипопротеинов А и В, низкий уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и другие. Данные международной статистики и клинический опыт свидетельствуют о том, что далеко не все факторы риска, о которых мы часто говорим, встречаются у пациентов с ИМ, тогда как те или иные нарушения липидного обмена имеются у всех больных данной категории.

Практический врач должен понимать, что наличие нормального или близкого к нормальному уровней общего ХС или ХС ЛПНП (именно эти показатели чаще всего определяются в повседневной практике) не означает отсутствия дислипидемии. Более того, нормальные уровни ХС ЛПНП характерны для смешанной атерогенной дислипидемии, при которой отмечаются повышение уровня Триглицеридов (ТГ) и снижение уровня ХС ЛПВП. Именно смешанная атерогенная дислипидемия часто встречается у пациентов с СД 2 типа.

К сожалению, мы пока далеки от того, чтобы осваивать тактику, приобретающую

все более широкое распространение в развитых странах и предполагающую рутинную оценку у больных ИМ не только уровня ХС ЛПНП, но и других показателей липидного спектра, а также построение дальнейшей стратегии лечения с учетом полученных результатов. Но мы должны исходить из того, что гиполипидемическая терапия однозначно показана всем пациентам с ИМ и/или СД 2 типа. Это отражено во всех современных руководствах по ведению таких больных, в которых лечение статинами рассматривается как обязательное направление. Кроме того, определение таких дополнительных показателей, как уровни ТГ и ХС ЛПВП, нам вполне лоступно и поможет получить более полное представление о липидном профиле пациента.



— Это связано с тем, что даже на фоне терапии статинами нам не удается получить те результаты в снижении СС-риска, к которым мы стремимся. В то же время и врачи, и ученые за период активного применения статинов пришли к выводу, что снизить уровень ХС ЛПНП до целевых цифр или хотя бы на 50%, как это рекомендовано в современных руководствах, в большинстве ситуаций крайне трудно.

Между тем, получены данные, свидетельствующие о том, что дальнейшее снижение уровня ХС ЛПНП (<1,8 ммоль/л) является целесообразным в отношении улучшения прогноза. Это было показано ранее в исследованиях TNT, MIRACL, PROVE-IT и подтверждено в недавно завершившемся исследовании IMPROVE-IT, в котором дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП на фоне комбинированной гиполипидемической терапии приводило к уменьшению частоты СС-осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

## **?** Какие направления в усовершенствовании гиполипидемической терапии, на Ваш взгляд, наиболее перспективны?

Поиск путей усиления эффективности гиполипидемической терапии ведется уже на протяжении нескольких лет в разных направлениях. Так, были изучены возможности влияния на уровень ХС ЛПВП,



А.Н. Пархоменко

ТГ и других липидных фракций; недавно получены обнадеживающие данные в области применения препаратов, которые блокируют фермент, разрушающий рецепторы к ХС ЛПНП в печени. Если оценить полученные результаты и перспективы широкого применения новых дорогостоящих лекарственных средств, снижающих уровень ХС ЛПНП, то наиболее привлекательными для сегодняшней клинической практики выглядят возможности комбинированной гиполипидемической терапии. Препараты для проведения такой терапии уже есть в нашем распоряжении, и они достаточно хорошо изучены у определенных категорий пациентов. Например, сегодня вновь возник повышенный интерес к фибратам, что связано с получением весомых данных о влиянии повышенного уровня ТГ (даже на фоне достижения целевого уровня ХСЛПНП) и низкого уровня ХС ЛПВП на СС-риск. Напомню, что именно фенофибрат считается препаратом выбора для коррекции повышенного уровня ТГ, поскольку почти все статины и другие гиполипидемические препараты менее значимо влияют на этот липидный показатель. Именно фибраты ранее широко назначались пациентам с СД 2 типа. Однако неблагоприятный профиль безопасности представителя первого поколения фибратов - гемфиброзила, а также неудачные исследования с применением других препаратов, влияющих на уровень ТГ и частоту СС-осложнений, заставили исследователей переключить внимание на возможности, связанные со статинами, результаты применения которых изменили в начале 90-х годов прошлого столетия парадигму ведения пациентов высокого СС-риска.

## У каких категорий больных высокого риска чаще всего встречается смешанная дислипидемия с повышением уровня ТГ?

— Данные нарушения липидного обмена типичны для пациентов с компонентами метаболического синдрома — ожирением, нарушениями углеводного обмена, артериальной гипертензией, а также с СД 2 типа. Часто гипертриглицеридемия сочетается с низким уровнем ХС ЛПВП.

## **?** Какие данные свидетельствуют о влиянии повышенного уровня ТГ на СС-риск?

Результаты post-hoc-анализа исследования PROVE-IT TIMI 22 в подгруппе пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛПНП (<1,8 ммоль/л) на фоне лечения аторвастатином, но имевших повышенный уровень ТГ, показали, что у этих больных</li>

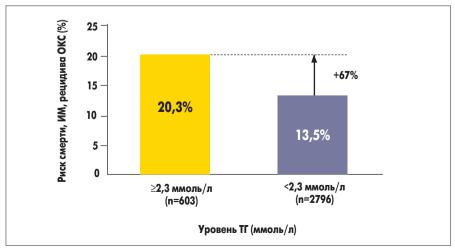


Рис. 1. Исследование PROVE IT-TIMI 22: высокие уровни ТГ и риск СС-осложнений

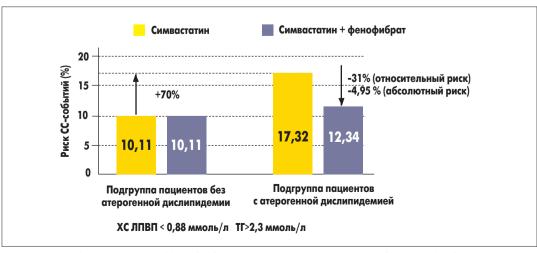


Рис. 2. Исследование ACCORD lipid: атерогенная дислипидемия и риск больших СС-событий. Снижение относительного риска СС-событий на 31 % на фоне комбинированной терапии статин + фенофибрат

СС-риск на 27% выше по сравнению с таковым у лиц без гипертриглицеридемии (рис. 1). В крупном исследовании в области диабетологии ACCORD Lipid было показано, что у пациентов с СД 2 типа, достигших целевых уровней ХС ЛПНП на фоне статинотерапии, но имеющих гипертриглицеридемию (ТГ≥2,3 ммоль/л) и низкий уровень ХСЛПВП, риск развития значимых СС-событий на 70% выше по сравнению с таковым у пациентов с нормальными значениями ХС ЛПВП и ТГ (рис. 2). Эти данные свидетельствуют о наличии прямой ассоциации между уровнем ТГ и риском неблагоприятных исходов, что позволяет рассматривать уровень ТГ≥2,3 ммоль/л как важный фактор СС-риска и полноценную терапевтическую мишень.

ТГ участвуют в атерогенезе в составе липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и промежуточной плотности (ЛППП), наиболее атерогенных мелких плотных частиц ХС ЛПНП и, кроме того, влияют на синтез провоспалительных цитокинов, факторов свертывания и процесс фибринолиза. В этой связи для меня, как кардиолога, большой интерес представляют возможности применения фенофибрата, связанные как с его липидмодифицирующими, так и нелипидными эффектами.

#### Какие данные лежат в основе доказательной базы фенофибрата?

- Основными исследованиями по изучению эффектов фенофибрата являются исследования FIELD, в котором этот препарат использовали в монотерапии, и ACCORD Lipid, в котором применяли комбинацию фенофибрата и статина.

В исследовании FIELD максимальная польза от лечения фенофибратом была получена у пациентов с атерогенной дислипилемией (ТГ≥2.3 ммоль/л в сочетании с низким уровнем ХС ЛПВП). У этих больных лечение фибратом привело к уменьшению относительного риска СС-событий на 67% преимущественно за счет снижения риска нефатального ИМ и потребности в реваскуляризации. В рамках исследования ACCORD Lipid оценивали влияние комбинации фенофибрата в дозе 160 мг/сут и статина (симвастатина в дозе 20-49 мг/сут) на СС-исходы у пациентов с СД 2 типа; была подтверждена эффективность фенофибрата в снижении СС-риска в подгруппе больных со смешанной атерогенной дислипидемией (рис. 2).

Данные, полученные в исследованиях FIELD и ACCORD Lipid, подтвердили и результаты крупного метаанализа Jun и соавт., включившего 18 исследований с участием 45 058 пациентов, у которых оценивали влияние фибратов на СС-риск. Авторы метаанализа показали, что применение фибратов обеспечивает 10% снижение относительного риска развития основных СС-событий и 13% уменьшение риска коронарных событий, при этом наибольшая польза от терапии наблюдается в исследованиях с участием пациентов с исходно высоким уровнем ТГ.

Следует отметить, что в исследованиях FIELD и ACCORD Eye получены также результаты, подтверждающие наличие у фенофибрата важных нелипидных эффектов. В исследовании ACCORD Eye наблюдалось снижение риска классического для СД микрососудистого осложнения – диабетической ретинопатии на фоне терапии данным препаратом, причем данный эффект наблюдался независимо от уровня липидов. В исследовании ACCORD Eye применение фенофибрата способствовало снижению риска развития диабетической ретинопатии на 40%. По мнению авторов исследования, предполагаемые механизмы действия фенофибрата, предупреждающие развитие и прогрессирование ретинопатии, включают липидные и нелипидные эффекты, в том числе снижение ретинальной экспрессии VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста) и рецептора VEGF 2 типа, антиоксидантный, противовоспалительный, нейропротекторный эффекты.

Фенофибрат, помимо влияния на липидный спектр и уровень ТГ, снижает уровень фибриногена и выраженность дисфункции эндотелия сосудов, оказывая противовоспалительное действие; улучшает эндотелиальную регуляцию тонуса сосудов. Кроме

того, установлено, что препарат обладает уникальной способностью снижать уровень мочевой кислоты при дислипидемии и выраженность постпрандиальной липемии - предиктора симптоматического и бессимптомного атеросклероза.

Еще в 1998 г., назначая микронизированную форму фенофибрата пациентам с ОКС в нашем отделении, мы отметили выраженный противовоспалительный эффект большее снижение уровня С-реактивного белка на фоне приема этого препарата по сравнению с среднетерапевтическими дозами симвастатина.

Как развивается сегодня направление комбинированной гиполипидемической терапии - использование статинов и фенофибрата?

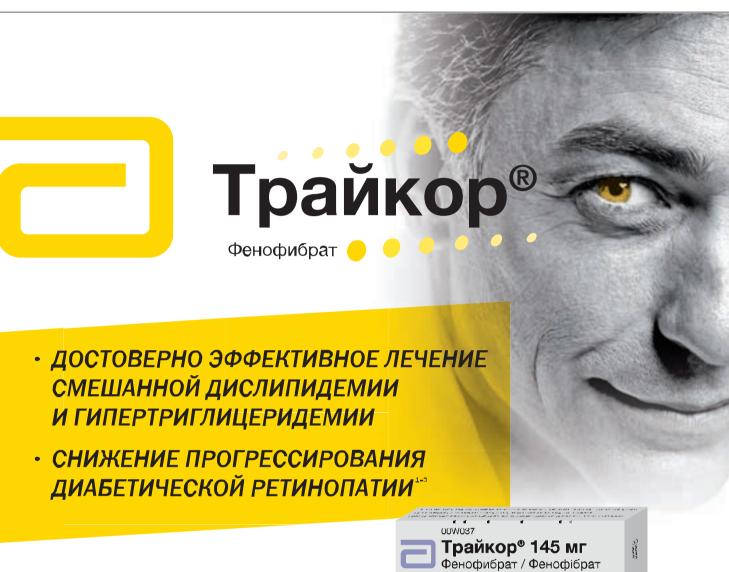
 В настоящее время получены данные о возможности и целесообразности сочетанного применения фенофибрата не только с симвастатином, но и с аторвастатином и розувастатином при атерогенной смешанной дислипидемии. Такие комбинации соответствуют современным тенленциям в области гиполипилемической терапии и рекомендациям по ведению пациентов с высоким и очень высоким риском, нуждающихся в назначении более активного лечения.

В последних международных рекомендациях по гиполипидемической терапии появились указания на возможности сочетанного применения статинов и фенофибрата у пациентов без достижения целевых уровней липидов, и здесь следует особо выделить группу пациентов с СД 2 типа, у которых часто имеют место гипертриглицеридемия или атерогенная дислипидемия. Таким образом, на сегодня определены некоторые точки приложения для комбинированной гиполипидемической терапии с включением фенофибрата, и, возможно, в дальнейшем эта концепция будет развиваться, особенно в направлении лечения пациентов с высоким риском в контексте развития персонализированной медицины.

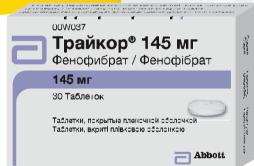
В заключение хотелось бы напомнить врачам, что главными задачами долгосрочного ведения пациентов с высоким кардиоваскулярным риском являются изменение образа жизни и сохранение приверженности пациентов к терапии на таком уровне, при котором бы сохранялись все достигнутые цели. Важнейшим условием этого является мотивация врача, т.е. его уверенность в необходимости и эффективности назначаемого лечения, а также умение убедить пациента в недопустимости прерывания терапии.

Подготовила Наталья Очеретяная





1 таблетка 1 раз в сутки



### Краткая информация о препарате ТРАЙКОР®

## АВВОТТ – 125 ЛЕТ ВНЕДРЕНИЯ ИННОВАЦИЙ С ЗАБОТОЙ О ПАЦИЕНТЕ

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство «Абботт Лабораториз ГмбХ» в Украине: 01032, г. Киев, ул. Жилянская, 110. Тел.: +38 044 498 60 80, факс: +38 044 498 60 81.



## Биосимиляры: эффективность и безопасность, требующие доказательств

### По материалам научно-практической конференции

В рамках научно-практической конференции «Инновационные технологии лечения в ревматологии с позиций доказательной медицины», проходившей 30-31 октября 2014 года в г. Киеве, состоялось заседание экспертного совета «Биосимиляры – объективизация биологической терапии ревматических заболеваний». Основные положения некоторых из прозвучавших докладов представлены ниже.

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, открывая заседание, коснулся вопроса о возможности и правомерности постановки знака равенства между оригинальными биопрепаратами и биосимилярами. Ответ на этот вопрос был получен в ходе обсуждения различий в процессах производства этих молекул, а также аспектов эффективности и безопасности применения биосимиляров.

Начальник Департамента пострегистрационного надзора ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины» Елена Валерьевна Матвеева дала определение биосимилярам, остановившись на аспектах безопасности их применения. Биосимиляр – копия уже зарегистрированного (референтного) биопрепарата с доказанным подобием на основе всестороннего сопоставления физико-химических характеристик, эффективности и безопасности. В англоязычной литературе встречаются разные названия биосимиляров: similar biological medicinal product (EMA), follow on protein product (FDA), similar biotherapeutic product (BO3).

Биологический и химический препараты отличаются по ряду показателей (табл.)

Ввиду неизбежных отличий в производственных процессах (применение разных систем экспрессии целевого гена, методов ферментации и очистки, вспомогательных веществ) профиль качества биосимиляров и референтных биопрепаратов не может быть строго идентичным. Этот факт принят научным сообществом и регуляторными органами как данность, начиная с момента внедрения технологий для производства биопрепаратов. Таким образом, биосимиляры схожи с оригинальным препаратом, но не идентичны ему, и в этом заключается их отличие от генериков.

В Евросоюзе любой биосимиляр, представленный на регистрацию, оценивают с помощью всестороннего сравнения с референтным средством, включая сопоставление профиля качества и данных

неклинических/клинических исследований, цель которых заключается в подтверждении сходности физико-химических характеристик, безопасности и эффективности. Столь же всесторонне оценивают и оригинальный биопрепарат, если в процесс его производства были внесены какие-либо изменения. На протяжении жизненного цикла лекарственного средства изменения вносятся достаточно часто, например, чтобы улучшить его качество или увеличить объемы производства. Это, в свою очередь, обусловливает необходимость мониторинга профиля безопасности биопрепарата в течение его жизненного цикла.

К серьезным последствиям может привести внесение даже, на первый взгляд, незначительных изменений в технологии производства препарата. Подтверждением этого служит пример с препаратом Эпрекс (эпоэтин альфа).

Одним из показаний к его применению является лечение вторичной анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Внесение небольшой корректировки в технологию производства Эпрекса привело к индукции выработки у некоторых больных нейтрализующих антител, причем не только к препарату, но и к эндогенному эритропоэтину. Результатом этого стало развитие аплазии костного мозга с поражением клеток-предшественников эритропоэза. Единой точки зрения, которая бы объяснила возникшую клиническую ситуацию, не существует. Согласно так называемой рабочей гипотезе конформация молекулы препарата произошла вследствие взаимодействия между непокрытыми резиновыми пробками и новым стабилизатором.

Основной проблемой при использовании биопрепаратов, в том числе биосимиляров, является их иммуногенность. Иммуногенный потенциал биопрепарата невозможно предсказать с помощью химического или структурного анализа. Тем не менее известно несколько факторов, повышающих иммуногенность: наличие примесей в конечном продукте, структурные изменения в результате производственного процесса и/или условий хранения, иммунный статус пациента, генетический фон, характер заболевания.



Проблема идентификации иммуногенности состоит в том, что она далеко не всегда проявляется в виде побочных реакций. Главным ее последствием является недостаточная эффективность биопрепарата, которую трудно оценить.

Учитывая это, с точки зрения фармаконадзора нецелесообразной является замена биопрепарата на биосимиляр без достаточных на то оснований, поскольку это может привести к развитию иммуногенности. Решение о замене биопрепарата должно приниматься только высококвалифицированными специалистами. Производители биосимиляров и врачи обязаны предоставлять пациентам и фармацевтам всю известную им информацию о рисках, связанных с переходом с оригинального биопрепарата на биосимиляр.

При исходном определении взаимозаменяемости и принятии решения о замене учитываются следующие факторы:

• относящиеся к лекарственному средству — заключение о сопоставимости препарата, сравнительные данные доклинических и клинических исследований, опыт применения биосимиляров и оригинального биопрепарата, профиль безопасности последнего, спецификация планов управления рисками;

• относящиеся к пациенту — терапевтические показания, опыт лечения данным препаратом в прошлом, мониторинг состояния больного, информация о нем.

Ключевым вопросом при осуществлении фармаконадзора за биосимилярами является четкая идентификация лекарственного средства по торговому названию, внешнему виду первичной и вторичной упаковки, которые должны отличаться от таковых референтного биопрепарата. Кроме того, важно знать номер серии, дату выпуска, показания к применению биосимиляра.

Обязательным условием присутствия биосимиляра на рынке является осуществление фармаконадзора. При этом, как правило, используется потенциал рутинного фармаконадзора, что подразумевает сбор сообщений о случаях развития побочных реакций с помощью метода спонтанного рапортирования, предоставление периодически обновляемых отчетов по безопасности (Periodic Safety Update Report — PSUR), работу с сигналом и др.

Однако метод спонтанного рапортирования имеет ряд недостатков, включая отсутствие данных об экспозиции пациентов, трудности при определении причинно-следственной связи. Например, было установлено, что у лиц, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника и принимающих ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, повышается риск развития лимфомы. Однако эти пациенты зачастую одновременно принимают и другие иммуносупрессивные средства, поэтому относительно возникновения лимфомы не ясно, о побочном действии какого из препаратов следует сообщать. Еще больше осложняет оценку побочных реакций, особенно отсроченных, переход с оригинального биопрепарата на его аналог.

Несмотря на недостатки, метод спонтанных сообщений служит чрезвычайно важным инструментом для идентификации новых, редких и серьезных побочных реакций. Основная цель периодически обновляемого отчета по безопасности препарата – предоставить регуляторному органу имеющуюся информацию о безопасности и эффективности использования лекарственного средства во всех странах, где он разрешен для медицинского применения, а также оценку соотношения польза/риск. PSUR по биосимилярам имеет свои особенности. В нем внимание сосредоточено на безопасности других биопрепаратов с тем же активным веществом, а также детально проанализированы случаи иммуногенности (главным образом отсутствие эффекта). Для биосимиляра обязательно создается план управления рисками, что позволяет реализовать так называе мый проактивный риск-менеджмент биосимиляров. План управления рисками (ПУР) является обязательной составляющей досье при регистрации биосимиляров в Евросоюзе. Этот документ четко структурирован. Ключевой частью ПУР является спецификация по безопасности, где должны быть представлены важные риски и отсутствующая информация. Под важными рисками подразумеваются такие, которые влияют на соотношение польза/риск, смещая его в сторону риска. В свою очередь риски классифицируют на идентифицированные, когда существует четкая причинно-следственная

Таблица. Отличия биологического и химического препаратов			
Показатели	Биологический препарат	Химический препарат	
	Большой размер	Малый размер	
Особенности молекулы	Сложное строение	Простое строение	
	Нестабильность/модифицируемость	Стабильность/четкая определенность	
Производство	Невозможно воспроизвести точную копию (уникальная цепочка живых клеток)	Можно воспроизвести точную копию (предсказуемый химический процесс)	
Характеристика	В полном объеме отсутствует	Полностью доступна	

**36** Тематичний номер • Лютий 2015 р.

связь между применением лекарственного средства и возникновением риска, и потенциальные, когда существует гипотеза, но весомые доказательства наличия взаимосвязи между применением лекарственного средства и возникновением риска отсутствуют. Спецификация по безопасности определяет активности по фармаконадзору, которые представляются в разделе ПУР «План по фармаконадзору», и по минимизации рисков, которые представляются в разделе ПУР «План минимизации рисков», если таковой приемлем. В плане по фармаконадзору заявитель описывает те метолы, которые будут им использованы для дальнейшего выявления и оценки важных рисков и недостающей информации. Кроме обязательного рутинного фармаконадзора, заявитель биосимиляров должен обсудить и решить вопрос о необходимости дополнительных мероприятий по фармаконадзору, например пострегистрационных исследований. Такие мероприятия направлены на выявление и оценку иммуногенности (в том числе отсутствия эффективности), редких и серьезных побочных реакций, сбор информации о применении биосимиляра не по показаниям и др. Например, производителю вальтропина (референтный препарат – Хуматроп) необходимо исследовать реестр детей, отстающих в развитии от своего гестационного возраста. Это позволит получить данные о диабетогенном потенциале рекомбинантного человеческого гормона роста, риске возникновения гипотиреоза, формировании и клинической значимости антител, вырабатываемых к препарату.

В качестве еще одного примера может быть приведена ситуация с эпоэтином альфа (Hexal). В Евросоюзе данное лекарственное средство, в отличие от референтного препарата, не показано для лечения вторичной анемии при хронической почечной недостаточности. Поэтому компания-производитель обязалась провести маркетинговое исследование, цель которого заключается в мониторинге потенциального использования этого средства не по прямым показаниям.

Заместитель генерального директора ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Татьяна Владимировна Талаева представила доклад «Биосимиляры. Что такое биосимиляры. Разница между генерическими препаратами и биосимилярами», в котором были обозначены основные подходы к регистрации генерических лекарственных средств и биосимиляров.

В последние десятилетия в фармацевтической отрасли отмечается стремительное развитие биотехнологий. С их помощью создаются принципиально новые лекарственные средства, которые более эффективно и избирательно действуют на патологические процессы. Однако это сопровождается возникновением ряда проблем, ключевой из которых является высокая стоимость таких препаратов, что обусловлено сложностью их разработки и производства. Стандартный путь решения проблемы относительно повышения доступности современных лекарственных препаратов для широких слоев населения предполагает замену оригинальных препаратов на их более дешевые воспроизведенные копии – генерики. Однако такой подход неприемлем, если речь идет о биосимилярах. Существенные отличия биотехнологических лекарственных средств от обычных синтетических препаратов, современные подходы, направленные на обеспечение их качества, эффективности и безопасности, требуют формирования нового мышления, подготовки новых высококвалифицированных кадров в области биотехнологий для изучения биоподобности, что предполагает полный отказ от «генерических» подходов.

Помимо биосимиляров также существуют неинновационные биопрепараты и биотехнологические средства второго поколения. Неинновационный биопрепарат (me-too biologic/non-innovator biologic) разрабатывают самостоятельно и непосредственно (в поэтапных исследованиях) с референтным лекарственным средством не сравнивают. Такие продукты нельзя считать биосимилярами, поскольку для них не доказано подобие лицензированным средствам с точки зрения качества, безопасности и эффективности. Биотехнологические препараты второго поколения, или биопревосходные средства (second generation biologic/biobetter), – продукты, которые были структурно и/или функционально изменены, для того чтобы оптимизировать клинический эффект или получить иное, отличающееся от оригинального, действие. Такие средства считаются отдельными (stand-alone products).

Примером служат препараты конъюгированных антител, которые используют одобренные моноклональные антитела либо новую лекарственную форму уже утвержденного средства. Биосимиляр и референтный препарат сходны молекулярно (имеют сходную массу, строение, аминокислотные состав и последовательность) и в производственном отношении (используется одинаковый метол получения активного вещества). В то же время при производстве биосимиляра и оригинального препарата применяют различные питательные среды, технологические циклы, способы очистки активной молекулы от компонентов цитоплазмы клетки-производителя. Количество и степень допустимых различий в каждом конкретном случае разные и зависят от многих факторов. Так, ПЕГинтерферон альфа-2а содержит 11 лизиновых радикалов, любой из которых, в силу особенностей технологического процесса, может связаться с ПЕГ-протеином. В результате образуются 11 позиционных изомеров. Однако лишь некоторые из них обладают биологической активностью и приемлемым уровнем иммуногенности.

Другой пример: ритуксимаб — генноинженерные химерные моноклональные антитела, в которых соединены фрагменты иммуноглобулинов мыши и человека. Химерный ген, содержащий участки генов человека и мыши, внедряют в клетки яичника китайского хомячка. Культура этих клеток, помещенная в специальную питательную среду, вырабатывает химерный иммуноглобулин класса  $G_1$  (ритуксимаб). Молекула последнего состоит из 1328 аминокислот, поэтому теоретически возможно существование 285 млн структурных вариантов препарата.

Еще одним показательным примером служат низкомолекулярные гепарины (НМГ). Их производят методом химической или ферментативной деполимеризации «нефракционированного» гепарина, выделяемого из слизистой оболочки кишечника свиньи. НМГ различаются по химической структуре, методам получения и сродству к плазменным белкам. Параметры фармакокинетики для дальтепарина, надропарина, ревипарина и эноксапарина следующие: средняя молекулярная масса, соответственно, 6000, 4300, 3900 и 4500 Да; период полувыведения (при внутривенном и подкожном введении), соответственно, 1,8-2,3 и 3,0-5,0 ч; 2,2-3,6 и 2,3-3,8 ч; 1,2-1,6 и 2,0-5,7 ч; 3,8-4,0 и 4,6-5.9 ч: биодоступность, соответственно, 87, 98, 90, 91%. Имея сходный механизм

действия, указанные НМГ обладают разной активностью (среднее отношение анти-Xа/анти-IIa активности, соответственно, 2,7; 3,6; 3,5 и 3,8). Следовательно, препараты НМГ не являются взаимозаменяемыми и имеют разные инструкции к применению (по утвержденным показаниям). Важно подчеркнуть то, что поскольку у производителя биосимиляра нет доступа к характеристикам оригинального биотехнологического продукта, он должен разработать собственные технологии получения рекомбинантной ДНК, штамм клеток, питательную среду для клеточной культуры, процесс очистки пролукта, программу промежуточного контроля и пр.

Таким образом, различия между оригинальным препаратом и его биосимиляром могут быть очень велики, причем полное совпадение аминокислотного состава конечных продуктов не гарантирует их полной идентичности, степень которой априорно предсказать нельзя.

Медицинские эксперты в области ревматологии и онкологии подчеркивают важность всестороннего исследования биосимиляров, включая дорегистрационную сравнительную оценку качества, безопасности и эффективности, а также строгий фармаконадзор в пострегистрационный период. Между тем современный контроль биотехнологических продуктов пока что несовершенен. В частности, степень сходства биосимиляра с референтным препаратом не может выявляться обычными аналитическими методами. Например, структурные различия между оригинальным и биоподобным филграстимом не определяются хроматографически, но идентифицируются новой модификацией электрофореза. Наиболее часто для подтверждения строения и выяснения физико-химических свойств биопрепаратов используют такие методы: спектрофотометрию, анализ участков N- и С-концевой последовательности, пептидное картирование, электрофорез в полиакриламидном геле, капиллярный электрофорез, иммуноблоттинг, изоэлектрическое фокусирование, ядерномагнитный резонанс, круговой дихроизм и пр. Сравнительную оценку оригинального биопрепарата и биосимиляра проводят на основе биоподобного подхода, подразумевающего пошаговый алгоритм демонстрации сопоставимости качества, безопасности и эффективности. При этом должное качество биосимиляра следует констатировать до начала сокращенной программы доклинических и клинических испытаний. Биоподобный подход применяют к высокоочищенным продуктам с хорошо известными характеристиками и одинаковыми с референтным препаратом дозой и путем введения. Биоподобный подход не распространяют на вакцины, аллергены, препараты генной и соматоклеточной терапии, а также лекарственные средства, получаемые из плазмы. Исследования, доказывающие сопоставимость, необходимы в двух случаях: вопервых, при значительных изменениях, вносимых производителем в собственный технологический процесс (препарат из новой партии сопоставляется с исходными спецификациями); во-вторых, если биопродукт заявлен как подобный оригинальному биопрепарату (биосимиляр сопоставляется с референтным препаратом). В последнем случае при идентификации значительных различий между препаратами заявленный продукт биосимиляром считать нельзя, однако его допустимо исследовать как отдельный препарат (без сравнения с референтным). Далее на основании

полного досье средство регистрируют

как неинновационный биотехнологический продукт.

В настоящее время растет количество сообщений о различиях в качестве и отсутствии сходности между одинаковыми биопрепаратами разных производителей, с одной стороны, и оригинальным продуктом — с другой. Увеличилась частота развития истинной эритроцитарной аплазии у пациентов, получающих биосимиляры эритропоэтина. Так, в результате регуляторные органы Таиланда даже приостановили клиническое применение всех эритропоэтинов. Международная федерация фармацевтических производителей и ассоциаций (IFPMA) в своем программном заявлении (июль, 2014 г.) предлагает ввести новый термин - «несопоставимые биотерапевтические продукты». Это понятие описывает препараты, которые предлагают как копии оригинальных, но, во-первых, не сравнивают с последними непосредственно по параметрам качества, безопасности и эффективности, а во-вторых, не регистрируют согласно процедуре, рекомендуемой для регистрации биоси-

Для регуляторных органов IFPMA дает следующие рекомендации.

- 1. Устранить риск применения несопоставимых биотерапевтических продуктов путем пострегистрационной сравнительной оценки их качества, безопасности и эффективности по отношению к оригинальному препарату (в соответствии с рекомендациями ВОЗ).
- 2. Предусмотреть переходный период, в течение которого следует выполнить такую оценку для каждого несопоставимого продукта.
- 3. При идентификации значительных аналитических отличий, которые оказывают влияние на безопасность и эффективность средства, регуляторный орган должен дать возможность заявителю повторно зарегистрировать препарат как новый (на основании полного досье).
- 4. Чтобы гарантировать четкую идентификацию биопрепарата, который использовали для лечения, в процессе фармаконадзора обязательно использовать торговое название, наименование производителя и номер серии.
- 5. В инструкции по медицинскому применению несопоставимого биотерапевтического препарата следует предоставлять всю информацию, необходимую врачу для принятия решений.

Важнейшее условие сводится к тому, чтобы эта информация не дублировала инструкцию оригинального препарата, а основывалась на собственных клинических данных, подтверждающих показания к применению. Кроме того, целесообразно рассмотреть включение символа, который бы объяснял, что препарат не продемонстрировал сходство с оригинальным продуктом. Основными посылами IFPMA являются следующие: 1) любой зарегистрированный в стране биотехнологический препарат, предполагаемый как копия оригинального продукта, но не отвечающий критериям, которые установлены для биосимиляров (отсутствуют доказательства подобия качества, безопасности и эффективности), биосимиляром считаться не должен: 2) если заявитель не может предоставить все необходимые научные доказательства, позволяющие признать такой препарат биосимиляром, его оценку, служившую основанием для регистрации, регуляторные органы обязаны провести повторно; 3) в некоторых странах процесс повторной оценки может потребовать внесения изменений в регуляторные нормы (если они не соответствуют требованиям ВОЗ для биосимиляров и рДНК-продуктов).



### ЛИПРИМАР МИРОВОЕ ПРИЗНАНИЕ

# изучен в 400 клинических исследованиях у более 80 000 пациентов<sup>14</sup>





СИЛА

МОЩНОЕ СНИЖЕНИЕ XC-ЛПНП 1.2 более 50%

**ДОКАЗАТЕЛЬСТВО** 

ДОКАЗАННОЕ СНИЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ РИСКОВ 3-11 для широкого круга пациентов

#### **УВЕРЕННОСТЬ**

ИЗУЧЕННЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ 12-13 опыт, которому можно доверять

#### Литература:

- Mathotra HS, Goa KL. Atorvastatin: an updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidaemia. Drugs 2001;61(12):1835-8
- Wiezbicki AS, Atorvesterin, Exp Opin Phermacother 2001;2(5):819-30
   Sourc PS, Dahlof B, Pruiter N, et al. for the ASCOT investigators. Pro
- Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre, randomized, controlled trial. Lancet 2003;361:1149-58.

  Color on IAV. Batteriors D.L. Durronton P. et al. Primary representation of controlled trial. Lancet 2004;364:585-08.
- Cannon CP, Braumwald E, McCabe C, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004;350:1495-504.
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of storvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA 2001;285(13):1711-18.

  P. Amarenco, J. Bogoussiavsky, A. Callahan, et al. High-Dose Atorvastatine after Stroke or Transient Ischemic Attack. The New England Journal of Medicine, 2006; 10:549-559.
- F. Americo, J. Bogoussiavsky, A. Casanan, et al. High-Dose Approaches after Stroke of Fransiert schemic Attack. The New England Journal of Medicine. 2005; 10:549-559.

  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 clin
- 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.
   Athyros VG. Pagoeorgiou A. Mercouris B et al. Treatment with atorvastatin and Coronary-heart disease Evaluation (GREAC)
- study. Curr Med Res Opin 2002;18(4):220-28.

  Nowman CB. Paimer G. Scherschatz H. et al. Safety of atrovastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9.416 patients. Am J Cardiol 2003;92:670-76.
- 14. CISCRP (Center for Information on Clinical Research Participation): http://www.ciscrp.org. How to Find Clinical Trial Results. Доступно по соштие http://www.ciscrp.org/pasent/medheroes/newsletters/apr09/MH0409\_p3.pdf or 12.11.2013

ЛИПРИМАР<sup>®</sup> (атораастатин), таблетки по 10 и 20 мг по 30 или 100 таблеток в упаковке; 40 и 80 мг по 30 таблеток в упаковке

Показание: Пациентам без изменноских проязиний обративности у обративности. В поможения и поможения

Перед примонением препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией по примонению. Информация для вречей и фермациялов. Предназначена для реогространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику.





www.health-ua.com КАРДІОЛОГІЯ • КОНГРЕС

# Кардио- и вазопротекция у малосимптомных коронарных больных

### По материалам XV Национального конгресса кардиологов Украины (23-25 сентября, г. Киев)

Ведение малосимптомных пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) — одна из наиболее актуальных тем в кардиологии. Эти больные имеют достаточно высокий сердечно-сосудистый риск, нередко сравнимый с таковым у пациентов с выраженными клиническими проявлениями, и, следовательно, нуждаются в полноценной органопротекции. Между тем именно малосимптомным больным ИБС часто не назначают комплексную терапию, влияющую на прогноз.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и семейной медицины Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького Андрей Эдуардович Багрий обозначил в своем выступлении категории малосимптомных пациентов с ИБС и современные подходы в их лечении, улучшающие прогноз.

Лечение хронической ИБС осуществляют по двум направлениям. Первое из них включает реализацию общих подходов: 1) изменения образа жизни - здоровое питание, адекватная двигательная активность, отказ от курения; 2) поддержание целевых уровней артериального давления (AД), гликозилированного гемоглобина  $(HbA_{1C})$ , холестерина липопротеинов низкой плотности — ХС ЛПНП (<1,8 ммоль/л); 3) назначение антиангинальных средств - органических нитратов, антагонистов кальциевых каналов, бета-адреноблокаторов, ивабрадина, триметазидина; 4) реваскуляризация миокарда, которая облегчает симптоматику, а у пациентов с окклюзией общего ствола левой коронарной артерии либо с 2-3-сосудистым поражением улучшает прогноз.

Второе направление сводится к осуществлению адекватной кардио- и вазопротекции: 1) двойная антитромбоцитарная терапия — аспирин (75-100 мг/сут) и ингибитор P2Y<sub>12</sub> (в первые 12 мес после острого инфаркта миокарда (ОИМ) или стентирования); 2) статины; 3) блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС); 4) бета-адреноблокаторы (после ОИМ). Оба направления, в том числе кардио-/вазопротекция, должны в полной мере использоваться и при малосимптомном течении хронической ИБС.

Докладчиком проанализированы три категории малосимптомных больных с хронической ИБС: 1) перенесшие коронарное стентирование; 2) страдающие сахарным диабетом (СД) 2 типа; 3) имеющие хроническую болезнь почек (ХБП).

#### Коронарное стентирование

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology — ESC, 2014) длительность двойной антитромбоцитарной терапии зависит от характера чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Так, при первичном ЧКВ она должна продолжаться ≥12 мес. Пациенты, которым проводили плановую ЧКВ, получают эту терапию на протяжении ≥1 мес (непокрытые стенты) или ≥6 мес (покрытые стенты). По завершении этого периода возможно перевести пациента на прием одного антитромбоцитарного препарата (обычно – ацетилсалициловой кислоты). Статины таким больным нужно назначать постоянно и в высоких дозах. Например, аторвастатин (Липримар) следует принимать в дозах 40-80 мг/сут, если они хорошо переносятся. Влияние данного препарата на исходы у пациентов, перенесших стентирование, продемонстрировано многими исследованиями. В частности, по данным рандомизированного клинического исследования (РКИ) ARMYDA-RECAPTURE. установлено, что у больных после стентирования (≤30 сут) аторвастатин снижает частоту острых сердечных событий (р=0,045).

В качестве блокаторов РААС используют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), а при противопоказаниях к ним — сартаны (валсартан или телмисартан). Кроме того, если пациент перенес ОИМ и/или страдает сердечной недостаточностью (СН) со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), ему показаны антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР), например эплеренон. Эти же препараты, а также бета-адреноблокаторы предпочтительны в качестве антигипертензивных средств.

Целевой уровень  $HbA_{IC}$  составляет  $\leq 7,0\%$  ( $\leq 8,0\%$  при склонности к гипогликемическим состояниям, значительной коморбидности,

плохой переносимости более жесткого контроля). Обязательными являются тщательный контроль расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и оценка уровней микроальбуминурии.

#### CД 2 muna

Принципы органопротекции у пациентов с СД 2 типа такие же, как и после ЧКВ. Целевой уровень АД у этих больных составляет <140/85 мм рт. ст. При выборе АМР для назначения пациентам с СД эплеренон, вероятно, более предпочтителен, чем спиронолактон. В этом отношении следует руководствоваться результатами РКИ EPHESUS, в котором оценивали частоту комбинированной первичной конечной точки (ПКТ) у постинфарктных больных, принимавших эплеренон (Инспра). Препарат снижал как общую смертность (относительный риск -OP - 0.85; 95% доверительный интервал — ДИ — 0,75-0,96; p=0,008), так и комбинацию сердечнососудистой смертности и госпитализаций, обусловленных кардиоваскулярной патологией (ОР 0.87; 95% ДИ 0.79-0.95; p=0.002). Риск развития осложнений снижался не только в общей популяции обследованных, но и среди пациентов, которым проводили тромболизис (на 30%), а также у перенесших обширный ОИМ и имеющих ФВ ЛЖ ≥30% (на 40-50%). Значительная часть больных, включенных в РКИ EPHESUS, имели СД 2 типа. Так, из 6642 пациентов СД был диагностирован в 22,3% случаев. У этих больных лечение эплереноном приводило к снижению сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализаций, обусловленных кардиоваскулярной патологией, даже в большей степени, чем при отсутствии СД. По данным РКИ EMPHASIS-HF, у пациентов с СД Инспра влияла на прогноз так же, как и у больных без этого

Определенный интерес представляют результаты, полученные нами в оригинальном исследовании. В него были включены постинфарктные пациенты с сопутствующим СД 2 типа (n=83, из них 45 мужчин). Средний возраст обследованных составил 63 года. У 32 участников выполняли коронарное стентирование. Противопоказаний к приему АМР не было ни у одного больного. В группе интенсивного лечения (n=24, из них у 18 проводили ЧКВ) были назначены стандартная антитромбоцитарная терапия, блокаторы РААС, в том числе Инспра (дозу титровали от 25 до 50 мг/сут), Липримар (в дозе 80 мг/сут, которую в дальнейшем снижали до 40 мг/сут). В группу обычного лечения вошли 59 больных, получавших стандартную антитромбоцитарную терапию, блокаторы РААС, в том числе спиронолактон (часть обследованных), а также генерический статин в среднетерапевтической дозе. Наблюдение продолжалось в течение 9 мес. По завершении этого периода было установлено, что по сравнению с группой обычного лечения в группе настойчивой терапии получены следующие позитивные результаты:

1) уменьшилась выраженность ремоделирования ЛЖ (снизились индексы конечно-систолического и конечно-диастолического объемов) и левого предсердия (уменьшился его размер), причем наиболее отчетливую динамику наблюдали у пациентов с исходно высокими уровнями N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ (>144 нг/мл): 2) не увеличивался уровень глюкозы крови; 3) реже развивалась гиперкалиемия, которую зарегистрировали лишь у 4 пациентов, причем даже в этих случаях Инспру не отменяли, а переходили на прием препарата в дозе 25 мг через день (рекомендуемый подход). Положительные эффекты лечения наблюдались вне зависимости от того, выполняли ли больным ЧКВ.

Перефразируя сентенцию «Мы есть то, что мы елим», по отношению к больным хронической ИБС можно сказать следующее: «Чем качественнее принимаемый статин, тем стабильнее атеросклеротические бляшки в сосудах сердца». Об этом стоит напоминать каждому пациенту, которому врач собирается назначить гиполипидемическую терапию. В любом случае на качестве препаратов у больных, перенесших ОИМ и/или ЧКВ, не следует экономить. Очень точно по этому поводу выразился один из британских ученых, призвав пациентов «инвестировать в свои коронарные артерии». С учетом этого, при назначениях статинов в нашей клинике мы особенно стремимся использовать статины наиболее высокого уровня производства с большим объемом «доказательной базы», при этом предпочитаем Липримар.

Что касается выбора других блокаторов РААС — ИАПФ и сартанов — у больных СД, следует обратить внимание на валсартан, для которого доказано благоприятное влияние на прогноз при хронической ИБС и СН, в том числе с сопутствующим СД. Проведенное в одном из известных метаанализов сравнение общей смертности у пациентов, принимающих каптоприл (РКИ SAVE), трандолаприл (РКИ TRACE), рамиприл (РКИ AIRE), с одной стороны, и валсартан (РКИ VALIANT) — с другой, показало, что по своей эффективности последний не уступает ИАПФ.

Под нашим наблюдением находились 112 пациентов с хронической ИБС и сопутствующим СД 2 типа. 78 больным назначали настойчивую кардиопротекторную терапию, в состав которой входил валсартан, 34 пациента данный препарат не получали. В обеих группах ФВ ЛЖ исходно была сопоставимой (р>0,05), однако к концу наблюдения у больных, принимавших валсартан, систолическая функция ЛЖ оказалась лучше, чем у пациентов, не получавших целенаправленной терапии (р<0,01).

#### ХБП

Этим больным, как и прочим категориям пациентов с ИБС, показан прием аспирина или двойной антитромбоцитарной терапии. Согласно последним рекомендациям ESC (2014) коррекция доз антиагрегантов не требуется, в том числе у больных, находящихся на гемодиализе. Органопротекторный спектр статинов включает защиту не только сердца и сосудов, но и почек. Эти препараты являются стандартным назначением при ХБП II-IV ст. У пациентов с ХБП V ст. вопрос о целесообразности приема статинов должен решаться индивидуально. Так, если ранее больной данные лекарственные средства не получал, необходимость их приема неясна. Если же статины назначались и до гемодиализа, отменять их не следует. Нужно подчеркнуть, что при выборе конкретного препарата предпочтение может быть отдано аторвастатину, на почечный

путь выведения которого приходится только 2%. ИАПФ и сартаны, как известно, являются мощными ренопротекторами, однако их сочетанное применение абсолютно недопустимо. АМР при сниженной функции почек, особенно если рСКФ падает до <30 мл/мин/1,73 м², не назначают. Целевое АД у больных с ХБП составляет <140/90 мм рт. ст. в общей популяции и <130/80 мм рт. ст. при протеинурии (>150 мг/сут). В качестве антигипертензивных средств обычно используют комбинацию ИАПФ (либо вместо него — сартана), петлевого диуретика и антагониста кальция. Также можно назначать препараты центрального действия и бета-адреноблокаторы.

Одной из важнейших работ, обосновывающих тактику ведения пациентов с ИБС и ХБП, является субанализ РКИ ТNТ, в котором оценивали эффективность интенсивного назначения аторвастатина (Липримара). Было установлено, что при ИБС Липримар улучшает сердечнососудистый прогноз у больных с ХБП II-IV ст.



А.Э. Багрий

даже более отчетливо, чем у пациентов с сохранной функцией почек.

Наше исследование включало 43 постинфарктных больных ХБП II-IV ст. (из них 26 мужчин). Средний возраст обследованных составил 57 лет. средняя величина рСК $\Phi$  – 28 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (от 15 до 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Пациентов разделили на 2 группы: в одной назначали Липримар (≥40 мг/сут), в другой – генерический аторвастатин (10-20 мг/сут). В остальном органопротекторная терапия, принимаемая в обеих группах, не отличалась. По истечении 1 года оказалось, что Липримар более ошутимо замедляет темпы нарастания систолической дисфункции ЛЖ (оценивали по величине  $\Phi B \ Л Ж; p < 0,01$ ). Кроме того, на фоне приема этого препарата наблюдалась тенденция к снижению прогрессирования почечной дисфункции (оценивали по величине рСКФ; р=0,07). Напротив, генерический аторвастатин нефропротекторных свойств не демонстрировал. Профили безопасности Липримара и его генерика оказались идентичными (по 1 случаю побочных реакций со стороны печени, потребовавших отмены препарата; 2 и 1 случай миопатии, из-за которой снижали дозу аторвастатина).

Существует несколько исследований, показавших эффективность карведилола, который назначали постинфарктным больным с СН и сопутствующей ХБП. Особенно важны результаты метаанализа, объединившего данные таких крупных РКИ, как CAPRICORN и COPERNICUS. Согласно полученным выводам карведилол у пациентов с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² снижает общую смертность (ОР 0,76; 95% ДИ 0,63-0,93), а также смертность, обусловленную СН (ОР 0,68; 95% ДИ 0,52-0,88). Кроме того, было выполнено несколько небольших работ, результаты которых показали, что прием карведилола при ХБП продлевает время до начала диализа.

В нашей клинике проводилось проспективное наблюдение за 68 пациентами с хронической ИБС и ХБП II-IV ст. При этом 32 больных получали карведилол, тогда как 36 участникам исследования данный препарат не назначался. На фоне приема карведилола уменьшался конечнодиастолический размер ЛЖ (с  $5,7\pm0,6$  до  $5,3\pm0,5$  см), увеличивалась ФВ ЛЖ (с  $53,7\pm10,6$  до  $57,2\pm9,3\%$ ), снижался индекс объема левого предсердия (с  $45,3\pm20,2$  до  $40,1\pm15,8$  мл/м²), падало давление в легочной артерии (с  $25,8\pm10,3$  до  $23,6\pm7,6$  мм рт. ст.; р<0,05 для всех сопоставлений).

Подводя итоги, необходимо сделать акценты на следующем:

1) современная органопротекторная терапия улучшает прогноз и потому показана всем категориям малосимптомных пациентов с хронической ИБС:

2) во время каждого визита врач должен, не считаясь с затрачиваемым временем, объяснять больному, что главная цель назначения статинов и блокаторов PAAC — уменьшение кардиоваскулярного риска и улучшение прогноза;

3) препараты, используемые с целью органопротекции, должны быть качественными на них нельзя экономить;

4) у пациентов с хронической малосимптомной ИБС органопротекция достигается назначением статинов (особенно актуален аторвастатин) в высоких дозах и сартанов (в частности, валсартана), причем не только при противопоказаниях к ИАПФ. Кроме того, дополнительную пользу у ряда больных принесет назначение АМР (эплеренона) и бета-адреноблокаторов (карведилола).

#### Подготовил **Глеб Данин**

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

WUKLIP0315046



кардіологія • симпозіум Здоров'я<sup>®</sup> України<sup>®®</sup>



# Новые пероральные антикоагулянты в профилактике и лечении тромбоэмболических осложнений

24-25 октября 2014 г. в Киеве состоялся Международный мультидисциплинарный симпозиум, «Шаг вперед в лечении и профилактике тромбоэмболических состояний», в ходе которого обсуждались вопросы обеспечения надежной антикоагулянтной защиты у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений. Мастер-класс по проведению антикоагулянтной терапии у больных острым коронарным синдромом (ОКС), состоявшийся в рамках симпозиума, вызвал большой интерес кардиологов и кардиологов-интервенционистов.



Доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 Днепропетровской государственной медицинской академии Елена Акиндиновна Коваль рассмотрела в своем докладе роль пероральных антикоагулянтов в улучше-

нии прогноза пациентов с ОКС и высоким риском повторных тромботических осложнений.

 После того как в клиническую практику была широко внедрена двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) в качестве стандартного подхода профилактики кардиовас-

кулярных осложнений после ОКС, стало очевидно, что, несмотря на дополнительное снижение частоты тромботических осложнений, остаточный риск у пациентов с ОКС слишком велик, чтобы удовлетвориться получаемыми результатами. Это подтвердили и результаты анализа клинических исследований с использованием различных вариантов ДАТ (ацетилсалициловая кислота – АСК – в сочетании с тиенопиридинами), в ходе которых частота ишемических осложнений на

протяжении 9-15 мес у пациентов после перенесенного ОКС составляла около 10%. За этой цифрой – большое количество больных, у которых в первые месяцы после ОКС наблюдается высокая частота повторных инфарктов миокарда (ИМ), инсультов, срочных реваскуляризаций и других сердечно-сосудистых событий. Однако дальнейшее усиление интенсивности антитромбоцитарного воздействия увеличивает и риск кровотечений, что заставляет рассмотреть возможности интенсивного, но более сбалансированного влияния на звенья гемостаза с применением новых, более безопасных и предсказуемых по силе действия пероральных антикоагулянтов.

Дополнительное улучшение исходов в ранний (госпитальный) период сегодня достигается путем применения парентеральных антикоагулянтов в течение первых 2-8 дней после наступления ОКС. Но практически одновременно с внедрением этого подхода возникло понимание необходимости более длительной антикоагулянтной защиты у больных очень высокого риска (с сопутствующей патологией, повторным ОКС, с установленными стентами и др.).

Осуществление пролонгированной антикоагулянтной терапии в амбулаторных условиях возможно только путем использования пероральных препаратов. Эффективності такого подхода показана еще в исследованиях с варфарином. Однако известными проблемами являются как высокая частота отмены варфарина в реальной практике, так и трудности с поддержанием эффекта варфарина в терапевтическом окне, тогда как польза от приема антикоагулянтов может быть получена при условии нахождения в пределах этого терапевтического диапазона на протяжении более чем 70% от общего времени варфаринотерапии. Низкая приверженность к лечению варфарином, обусловленная, как правило, трудностями в обеспечении постоянного лабораторного мониторинга, его пищевыми и лекарственными взаимодействиями, не позволяла рассматривать этот препарат в качестве оптимального средства для назначения широкому кругу больных.

Благодаря появлению инновационных не-АВК пероральных антикоагулянтов (НОАК). продемонстрировавших в рандомизированных клинических исследованиях ряд преимуществ перед варфарином, удобная длительная антикоагулянтная терапия, выходящая за пределы госпитального периода, из мечты превратилась в реальность и открыла перспективы дополнительного улучшения прогноза у пациентов с ОКС и высоким риском повторных коронарных событий. Единственным НОАК, который в ходе специально спланированного рандомизированного исследования продемонстрировал преимущество перед стандартным подходом в снижении частоты кардиоваскулярных событий без увеличения риска фатальных кровотечений, стал ривароксабан.



Применение ингибитора Ха фактора ривароксабана для снижения ишемических осложнений при ОКС является патогенетически обоснованным подходом с точки зрения как каскадной модели гемостаза, так и более современной - клеточно-зависимой (Hoffman-Monroe, 2001). В каскадной модели фактор Ха занимает ключевое место в механизме пересечения внешнего и внутреннего путей свертывания крови. Клеточно-зависимая модель гемостаза, базирующаяся на данных о локализации коагуляционных факторов и реакций на различных клеточных поверхностях, а именно на тромбоцитах, представляет процесс свертывания крови в виде трех взаимосвязанных фаз: инициации, усиления и распространения. Фактор Ха играет ключевую роль в фазе распространения, когда на поверхности активированных тромбоцитов формируется протромбиназный комплекс (при участии фактора Va), что приводит к стремительному нарастанию продукции тромбина, небольшое количество которого образуется в фазе инициации. Тромбин, в свою очередь, способствует превращению фибриногена в фибрин. Таким образом, устойчивая активация тромбоцитов обусловлена результатом действия тромбина и Ха фактора, а повлиять на оба этих механизма можно путем одновременного применения антиа регантов и антикоагулянтов. Ривароксабан угнетает активность свободного фактора Ха и протромбиназного комплекса, что определяет эффективность препарата в уменьшении тромбогенного потенциала крови после ОКС, которая клинически реализуется в снижении частоты кардиоваскулярных осложнений. В исследовании ATLAS ACS TIMI-51 ри-

В исследовании ATLAS ACS ПМІ-51 ривароксабан в дозах 2,5 и 5 мг 2 раза в сутки, назначаемый в дополнение к стандартному лечению (АСК или АСК + тиенопиридин) у пациентов с ОКС, превосходил стандартную терапию в комбинации с плацебо в обеих группах исследования по основной конечной точке оценки эффективности — частоте тяжелых сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, ИМ и инсульт). Низкая доза ривароксабана — 2,5 мг

2 раза в сутки — позволила на треть уменьшить смертность от всех причин у больных, перенесших ОКС. Именно эта доза ривароксабана обеспечивала оптимальное соотношение польза/риск. Очень важно, что, несмотря на общее повышение частоты кровотечений, лечение ривароксабаном в исследовании ATLAS ACS TIMI-51 не приводило к повышению риска фатальных и фатальных внутричерепных кровотечений.

Анализ лечения ривароксабаном в различных подгруппах пациентов показал, что его эффективность в снижении риска сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта сохранялась у пациентов независимо от типа ОКС, пола, возраста, веса, клиренса креатинина, наличия или отсутствия ИМ или са-

харного диабета в анамнезе.

Ривароксабан в низкой дозе -2,5 мг 2 раза в сутки сегодня официально рекомендован Европейским агентством по оценке лекарственных средств (ЕМА) и Европейским обществом кардиологов (ESC, 2012) для профилактики повторных атеротромботических событий у пациентов с ОКС с повышением уровня маркеров повреждения миокарда. С этой же целью ривароксабан рекомендован в 2014 г. Национальным институтом качества медицинской помощи Великобритании (NICE).

В практическом отношении важно понимать, что наиболее остро нуждаются в ривароксабане 2,5 мг 2 раза в сутки пациенты после ОКС с повышенным риском ишемических событий и что следует избегать назначения ривароксабана пациентам с высоким риском кровотечений.

Высокий риск повторных ишемических событий после ОКС характерен для пациентов с повторным ОКС, наличием множественных стенозов, с сочетанной патологией, предрасполагающей к ишемии, с сахарным диабетом, с мультифокальным атеросклерозом, дислипидемией (особенно неконтролируемой гиперхолестеринемией), с артериальной гипертензией (АГ) в анамнезе.

Оценивая тромботический риск у пациентов, следует учитывать и такие важные факторы, как возраст, пол, курение (включая пассивное), злоупотребление алкоголем, семейный анамнез ишемической болезни сердца, ожирение, гиподинамию. Как показывает клинический опыт, нельзя оставлять без внимания и прием контрацептивов, гормонозамещающих средств в менопаузе (в том числе растительных), наличие хронических заболеваний легких, хронических лалокализации, гипотиреоза, флебитов, аритмий неустановленного генеза, связанных с подъемами артериального давления, патологию венозной системы (лаже без клинических событий). Очевидно, что тщательный сбор анамнеза поможет составить целостную картину состояния пациента, правильно оценить его тромботический риск и рассмотреть необходимость назначения ривароксабана. Важно обеспечить пациенту непрерывную антикоагулянтную зашиту. назначив ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки сразу после отмены парентеральных антико-

Отдельно необходимо сказать о больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), для которых проблема тромбозов стентов сохраняет свою актуальность даже на фоне приема ДАТ. В недавнем

исследовании Nacano et al. (2014) показано, что достаточно частой причиной раннего тромбоза стентов служит их неправильная установка. Кроме того, данное осложнение может развиться в результате диссекции медиального слоя стенки артерии или вследствие экспозиции липидов при большом некротическом ялре лаже в тех случаях, когла стенты установлены правильно. Учитывая серьезность этой проблемы, важными являются данные о том, что добавление ривароксабана к ДАТ в исследовании на экспериментальной модели способствовало статистически значимому снижению риска внутристентовых тромбозов по сравнению с использованием только ДАТ (98% снижения против 79% соответственно) (Becker at al., 2012).

Пациенты с ЧКВ были включены в исследование ATLAS ACS TIMI-51. Анализ его результатов показал, что добавление ривароксабана к ДАТ приводило к снижению относительного риска тромбозов стентов на 35%. В клинической практике у пациента после ЧКВ целесообразно совместно с инвазивным кардиологом рассмотреть вопрос о назначении ривароксабана для профилактики внутристентового тромбоза с учетом всех имеющихся факторов риска и особенностей установки стента.

Еще один важный момент — оценка риска кровотечений у больных, нуждающихся в назначении ривароксабана. Повышенный риск кровотечений характерен для пациентов с врожденной или приобретенной патологией системы свертывания крови, неконтролируемой тяжелой АГ, язвенной болезнью в активной стадии, сосудистой ретинопатией, недавно перенесенным внутричерепным кровоизлиянием, легочными кровотечениями в анамнезе или бронхоэктазами, внутриспинальными или внутрицеребральными сосудистыми аномалиями и выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин). Очевидно, что устранение некоторых факторов, повышающих риск кровотечений (например, эффективный контроль артериального давления или излечение язвенной болезни) - вполне посильная задача, выполнение которой позволит назначить пациенту жизненно важное антикоагулянтное лечение.

Назначение ривароксабана (Ксарелто) после окончания терапии парентеральными антикоагулянтами следует рассматривать у больных ОКС с повышенным риском ишемических событий, в том числе после ЧКВ. Следует избегать назначения ривароксабана пациентам с высоким риском кровотечений.



Врачи разных специальностей — кардиологи, пульмонологи, хирурги — в ходе симпозиума получили возможность познакомиться с мнением зарубежных коллег о роли НОАК в профилактике тромбоэмболических осложнений. Доктор

Даниэль Дюршмид (г. Фрайбург, Германия) посвятил свой доклад современным рекомендациям в области вторичной профилактики венозных тромбоэмболий (ВТЭ), обозначив в них место ривароксабана.

Доктор Д. Дюршмид отметил, что в странах ЕС ВТЭ являются причиной 1 из 10 случаев госпитальной смерти (К. Кгодег, 2007), а в США количество смертей от этих осложнений превышает таковое от рака грудной железы, рака простаты, ВИЧ и дорожнотранспортных происшествий вместе взятых. Очевидно, что большое количество пациентов с ВТЭ и серьезными факторами риска нуждаются в терапии пероральными антикоагулянтами. Это подтверждают и данные проспективного когортного исследования

Р. Prandoni et al., 2007), в котором показано, что риск рецидива ВТЭ после прекращения антикоагулянтного лечения у пациентов с острым проксимальным тромбозом глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) резко возрастает.

Эффективность сочетанного применения парентерального гепарина и антагониста витамина К при ВТЭ была показана в клиническом исследовании более 50 лет назад,

тогда же такой подход был признан стандартным для снижения смертности при ТЭЛА. Однако до внедрения в клиническую практику НОАК проведение такой терапии было сопряжено с существенными трудностями, обусловленными многочисленными недостатками варфарина. В структуре всех госпитализаций, связанных с приемом препаратов, лечение варфарином занимает одно из ведущих мест (D.S. Budnitz, 2011), что неудивительно, учитывая высокий риск развития внутричерепных кровоизлияний на фоне его приема. Поэтому появление НОАК и их включение в современные рекомендации по лечению ТГВ и ТЭЛА предоставили новые возможности в снижении частоты ВТЭ у пациентов высокого риска.

Ривароксабан включен в руководства Американской коллегии торакальных врачей (АССР) 2012 г. и Европейского общества кардиологов (ESC) 2014 г. и рекомендован для лечения ТГВ и ТЭЛА и вторичной профилактики ВТЭ.

Следует отметить, что новые рекомендации содержат некоторые изменения в лечении ТЭЛА и более четкие, в отличие от предыдущих версий, указания на то, какую тактику использовать у больных ТЭЛА умеренного риска. Пациенты с ТЭЛА умеренного и низкого риска относятся к категории больных, которым показан прием ривароксабана.

Ривароксабан, в отличие от некоторых других антикоагулянтов, применяют в острый период ТЭЛА не только после курса нефракционированного или низкомолекулярного гепарина, но и с первого дня, без начальной терапии парентеральными антикоагулянтами.

Современные рекомендации по применению ривароксабана в длительной вторичной профилактике ВТЭ основаны на результатах масштабной программы EINSTEIN, включившей исследования по применению этого препарата в лечении больных ТЭЛА (EINSTEIN-PE) и ТГВ (EINSTEIN-DVT). В этих исследованиях приняли участие более 8 тыс. пациентов.

В исследовании EINSTEIN-РЕ сравнивали эффективность монотерапии ривароксабаном в дозе 15 мг 2 раза в сутки в течение 3 нед, затем — в дозе 20 мг/сут и ранее применявшегося подхода (эноксапарин подкожно с переходом на АВК) в лечении пациентов с острой симптомной ТЭЛА, а также в профилактике рецидивов ВТЭ. Участники получали лечение в течение 3, 6 и 12 мес. В рамках данного исследования ривароксабан эффективно снижал первичную конечную точку — совокупный показатель частоты развития симптомного ТГВ, фатальной и нефатальной ТЭЛА.

Эффективность применения ривароксабана была высокой и сопоставимой с таковой ранее использовавшейся схемы терапии. Кроме того, ривароксабан эффективнее эноксапарина/АВК снижал риск рецидивов ВТЭ и больших кровотечений. При этом на фоне лечения ривароксабаном частота больших кровотечений была в 2 раза ниже, чем при применении эноксапарина/АВК.

Ривароксабан также продемонстрировал быстрый регресс тромба, который был отмечен на 3-й неделе лечения у 89% пациентов, причем у 44% больных наблюдалось его полное исчезновение.

Результаты этого исследования предоставляют врачам возможность простого решения относительно того, как начинать лечение ТЭЛА и проводить последующую длительную профилактику ВТЭ.



В исследовании EINSTEIN-DVT с участием пациентов с острым симптомным ТГВ, но без ТЭЛА ривароксабан также эффективнее эноксапарина/АВК снижал риск рецидива ВТЭ и больших кровотечений.

В исследовании EINSTEIN-DVT оценивалась общая клиническая польза — дополнительная конечная точка эффективности (главная конечная точка эффективности плюс большие кровотечения), и по этому показателю ривароксабан значительно превосходил стандартную терапию (снижение относительного риска на 33%).

Таким образом, таблетка ривароксабана обеспечивает быстрый регресс тромба. Ривароксабан на 33% эффективнее НМГ/АВК снижает риск рецидивов ВТЭ и больших кровотечений, при этом частота больших кровотечений в 2 раза ниже по сравнению таковой на фоне применения НМГ/АВК.

Клиническая эффективность ривароксабана в лечении пациентов с острыми ТЭЛА и ТГВ обусловлена особенностями фармакокинетики ривароксабана, при пероральном приеме которого происходит быстрое подавление активности Ха фактора, и время наступления данного эффекта сравнимо с таковым при подкожном введении эноксапарина.

Важно отметить, что в программе EINSTEIN участвовали различные пациенты с ВТЭ с наличием онкологических заболеваний, нарушениями почечной функции, с повторными и первичными ВТЭ, с различной тяжестью течения ВТЭ. Результаты объединенного анализа исследования EINSTEIN показали, что ривароксабан продемонстрировал высокую эффективность как в общей популяции больных, так и у онкологических и «хрупких» пациентов (возраст >75 лет, клиренс креатинина <50 мл/мин или вес <50 кг). Поэтому ривароксабан может применяться для лечения ТГВ, ТЭЛА и профилактики рецидивов ВТЭ также у онкологических больных.

Ривароксабан одобрен Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) для лечения ТГВ и ТЭЛА и профилактики рецидивов. Для этого ривароксабан назначается в дозе 15 мг 2 раза в сутки в течение 3 недель, а затем в дозе 20 мг 1 раз в сутки длительно.

По данным рандомизированных исследований, прием антикоагулянта 1 раз в сутки обусловливает более высокуюю безопасность лечения в отношении риска развития больших кровотечений по сравнению с приемом 2 раза в сутки. Это было показано, в частности, в исследовании II фазы (Weitz et al., 2010, Salazar et al., 2012). Кроме того, однократный прием препаратов обеспечивает более высокую приверженность пациентов к лечению, особенно если требуется длительная терапия.

Доктор Д. Дюршмид обратил внимание слушателей на то, что современный подход к проведению вторичной профилактики ВТЭ предполагает применение пероральных антикоагулянтов в течение как минимум 3 мес, но чаще всего длительность терапии целесообразно увеличивать до 6-12 мес, а иногда требуется пожизненная терапия. В таких ситуациях применение НОАК (например, ривароксабана) часто является единственной возможностью сохранить приверженность пациентов к лечению и обеспечить безопасность антикоагулянтной терапии.

Подготовила **Наталья Очеретяная** 



М.С. Сороківський, У.П. Черняга-Ройко, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Львівський обласний державний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр; І.В. Сороківська, Медичний центр святої Параскеви, м. Львів

# Можливості і обмеження проб з фізичним навантаженням

Проби з фізичним навантаженням (ФН) є одним із доволі простих, але водночас інформативних неінвазивних методів обстеження пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи. Однією з найбільших переваг цього методу є його фізіологічність, тобто хворий під час обстеження виконує дії, звичні для нього у його щоденному житті. У більшості випадків проведення навантажувальних проб не потребує особливої підготовки пацієнта, обстеження можуть здійснюватися в умовах поліклініки чи діагностичного центру і не вимагають значних матеріальних і часових затрат. Тому навантажувальні проби проводять широкому колу пацієнтів із кардіоваскулярними захворюваннями, а також здоровим особам з метою скринінгової оцінки стану серцево-судинної системи і визначення толерантності до ФН.

Загалом проведення проб з ФН показане для:

- діагностики ішемічної хвороби серця (IXC) у пацієнтів зі скаргами на біль чи дискомфорт у грудній клітці;
- визначення толерантності до ФН у хворих на IXC;
- оцінки функціонального стану у пацієнтів з іншою кардіальною чи екстракардіальною патологією;
- визначення ефективності антиішемічної терапії та проведених реваскуляризаційних втручань у хворих з ІХС;
- стратифікації ризику з метою визначення подальшої тактики лікування у пацієнтів з різними формами ІХС;
- оцінки функціонального стану у здорових осіб і спортсменів.

Найбільш поширеними різновидами проб з ФН сьогодні є велоергометрія і тредмілергометрія. Немає суттєвої різниці, на якому ергометрі проводиться проба, однак, направляючи пацієнта на те чи інше обстеження, слід враховувати певні особливості. Проби з ФН на велоергометрі є досить поширеними в Україні. Велоергометри є компактними пристроями, не потребують зовнішнього живлення або споживають мінімальну кількість енергії, не створюють шуму. Однак під час виконання проб на велоергометрі все навантаження припадає на м'язи нижніх кінцівок, а в наш час значна частина пацієнтів є детренованими і не мають постійних навичок їзди на велосипеді. Тому зазвичай обстежувані не можуть продемонструвати свою справжню толерантність до навантаження через швидке настання відчуття втоми в нижніх кінцівках. Крім того, велоергометр часто є незручним для хворих з надмірною масою тіла.

Тредмілергометрія є поширеною в Європі і, особливо, в США та Канаді. Ця методика є ретельно вивченою і краще стандартизованою. У світі понад 90% обстежень на тредмілі виконуються за стандартним протоколом R. Bruce. Проведення проби на тредмілі, тобто ходьба,  $\epsilon$  більш фізіологічним, і таке  $\Phi H$   $\epsilon$  найбільш прийнятним для жінок, пацієнтів з ожирінням, літніх людей. Таким чином, загальна толерантність до навантаження на тредмілі переважно на 10-15% вища, ніж на велоергометрі. До недоліків трелмілу належать наявність певного напруження м'язів плечового пояса, верхніх кінцівок, грудних м'язів, що може виражатися у появі більшої кількості



М.С. Сороківський

артефактів під час реєстрації ЕКГ. Зрештою, тредміл потребує більшого приміщення і додаткових затрат електроенергії.

Однак проби з ФН не можуть претендувати на звання «істини останньої інстанції» у встановленні діагнозу ІХС чи стратифікації ризику у пацієнтів. Найбільш вагомим їх обмеженням є не надто високі чутливість та специфічність цієї методики. За даними метааналізу 147 досліджень, у яких взяли участь 24 047 хворих, чутливість (позитивна проба з ФН за наявності ураження коронарних артерій) становила 68%, а специфічність (від'ємна навантажувальна проба у пацієнтів без ураження коронарних артерій) — 77%. Загальна точність методу становила 73%, якщо порівнювати результати навантажувальних проб з результатами коронароангіографії.

Завдання спеціалістів, що проводять проби з ФН, полягає у виділенні категорій хворих, у яких достовірність результатів навантажувальної проби не буде високою, з'ясуванні причин їх недостатньої інформативності. У таких пацієнтів, крім навантажувальної проби, необхідно застосовувати інші методики обстеження, надаючи перевагу використанню візуалізаційних технологій. З іншого боку, існують підходи й алгоритми, які сприяють підвищенню чутливості і специфічності навантажувальних проб.

Навантажувальні проби в кардіології за метою їх проведення можна розподілити на дві основні категорії: діагностичні, що використовуються для встановлення або підтвердження діагнозу ІХС,

Продовження на стор. 42.

Таблиця 1. Передтестова ймовірність IXC у пацієнтів, визначена з урахуванням віку, статі і наявних симптомів

	статі і наявних симптомів							
Вік, років	Відсутність симптомів, %		Некардіальний біль, %		Атипова стенокардія, %		Типова стенокардія, %	
	чол.	жін.	чол.	жін.	чол.	жін.	чол.	жін.
30-39	2	0,5	5	1	22	4	70	26
40-49	6	1	14	3	46	13	87	55
50-59	10	3	21	8	59	32	92	80
60-69	12	8	28	19	67	54	94	91

М.С. Сороківський, У.П. Черняга-Ройко, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Львівський обласний державний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр; І.В. Сороківська, Медичний центр святої Параскеви, м. Львів

### Можливості і обмеження проб з фізичним навантаженням

Продовження. Початок на стор. 41.

і прогностичні, які проводять пацієнтам із встановленим діагнозом IXC (їх метою є оцінка ризику та уточнення подальшої тактики ведення хворого).

Згідно з останніми рекомендаціями Американської колегії кардіологів/Американської кардіологічної асоціації (АСС/АНА), показаннями до проведення навантажувальних проб для встановлення діагнозу ІХС є такі.

#### Клас I

Дорослі пацієнти (у тому числі з повною блокадою правої ніжки пучка Гіса і депресією сегмента ST на вихідній ЕКГ <1 мм, які мають проміжну (10-90%) передтестову ймовірність IXC, визначену з урахуванням віку, статі і наявних симптомів (табл. 1).

#### Клас IIa

Пацієнти із вазоспастичною стенокардією (Принцметала).

#### Клас IIб

- 1. Пацієнти з високою (>90%) передтестовою ймовірністю IXC, визначеною з урахуванням віку, статі і наявних симптомів.
- 2. Пацієнти з низькою (<10%) передтестовою ймовірністю IXC, визначеною з урахуванням віку, статі і наявних симптомів.
- 3. Пацієнти, що приймають дигоксин, у яких на вихідній ЕКГ фіксують депресію ST <1 мм.
- 4. Пацієнти з електрокардіографічними критеріями гіпертрофії лівого шлуночка, у яких на вихідній ЕКГ фіксують депресію ST <1 мм.

#### Клас III

- 1. Пацієнти з такими відхиленнями на вихідній ЕКГ:
  - преекзитація (синдром WPW);
- шлуночковий ритм, нав'язаний електрокардіостимулятором;
- депресія сегмента ST, яка перевищує 1 мм;
- повна блокада лівої ніжки пучка
- 2. Пацієнти із задокументованим інфарктом міокарда або попередньо проведеною коронароангіографією, на якій виявлено значні ураження коронарних артерій, на підставі чого діагноз IXC є безсумнівним.

Для визначення передтестової ймовірності IXC у пацієнта як вихідні дані враховують вік, стать і деталізовані скарги на біль у грудях. На основі даних попередніх лосліджень за участю значної кількості хворих було запропоновано таблицю для визначення передтестової ймовірності IXC v пацієнта.

Існує досить простий спосіб стандартизованої оцінки симптомів. Хворому слід запропонувати дати відповідь на три запитання:

- 1. Чи локалізується біль за грудиною?
- 2. Чи посилюються симптоми під час ФН?
- 3. Чи минає біль після припинення навантаження або внаслідок застосування нітратів?

Три негативні відповіді означають відсутність симптомів стенокардії у пацієнта, одна відповідь «Так» свідчить про наявність у хворого некардіального болю, дві ствердні відповіді – атипової стенокардії і три відповіді «Так» — типової стенокардії.

У разі передтестової ймовірності IXC <10% доцільність проведення навантажувальної проби є сумнівною. Необхідно деталізувати інші скарги пацієнта, які найчастіше можуть бути пов'язані із захворюваннями шийно-грудного відділу хребта або шлункового-кишкового тракту. Проба з ФН у таких хворих може бути виконана після застосування додаткових методів обстеження і проведення консультацій у відповідних спеціалістів.

У пацієнтів із передтестовою ймовірністю, яка перевищує 90%, часто виявляють значне ураження коронарних артерій. Проведення навантажувальної проби у таких хворих не завжди є безпечним з огляду на можливість виникнення сильного ангінозного нападу, вираженої ішемії міокарда, а також розвитку аритмічних ускладнень. Тому найбільш доцільною навантажувальна проба є у пацієнтів із передтестовою ймовірністю 10-90%. Часто власне проба з ФН відіграє вирішальну роль у встановленні діагнозу ІХС, виборі тактики подальшого лікування, віднесенні хворого до певної групи ризику розвитку серцево-судинних подій.

Показання до проведення навантажувальних проб з метою оцінки ризику і прогнозу у пацієнтів із встановленим діагнозом IXC.

#### Клас I

- 1. Пацієнти, які проходять первинне обстеження з підозрюваною або діагностованою IXC, у тому числі хворі з повною блокадою правої ніжки пучка Гіса і депресією сегмента ST на вихідній ЕКГ <1 мм.
- 2. Пацієнти з підозрюваною або діагностованою IXC, які вже були обстежені, але у них спостерігається суттєва зміна клінічного перебігу захворювання.
- 3. Пацієнти з нестабільною стенокардією низького ризику (табл. 2) в період 8-12 год від моменту госпіталізації, що не мають симптомів ішемії чи серцевої недостатності.
- 4. Пацієнти з нестабільною стенокардією проміжного ризику (табл. 2) в період 2-3 доби після госпіталізації, які не мають симптомів ішемії чи серцевої недостатності.

#### Клас IIa

1. Пацієнти з нестабільною стенокардією проміжного ризику (табл. 2), у яких відсутні підвищення рівня серцевих маркерів, ішемічні зміни на ЕКГ на цей момент та будь-які інші симптоми ішемії.

#### Клас IIб

- 1. Пацієнти з такими відхиленнями на вихідній ЕКГ:
- преекзитація (синдром WPW);
- шлуночковий ритм, нав'язаний електрокардіостимулятором;
- депресія сегмента ST, яка перевищує
- повна блокада лівої ніжки пучка Гіса. 2. Пацієнти зі стабільним клінічним перебігом, що періодично проходять обстеження з метою корекції лікування.

#### Клас III

- 1. Пацієнти з вираженою коморбідною патологією, яка обмежує очікувану тривалість життя і/або можливість проведення реваскуляризаційних процедур.
- 2. Пацієнти з нестабільною стенокардією високого ризику (табл. 2).

Для визначення прогнозу пацієнта доступним і простим у використанні методом є номограма університету Duke (рис. 1).

3 лівого краю номограма містить дві шкали: ступінь вираження ішемії, на яку відкладається максимальний рівень депресії ST, виражений у мілівольтах, і характеристика ангінозного болю під час проби з ФН. Ангінозний біль прийнято розподіляти на три категорії: відсутній – ангінозного

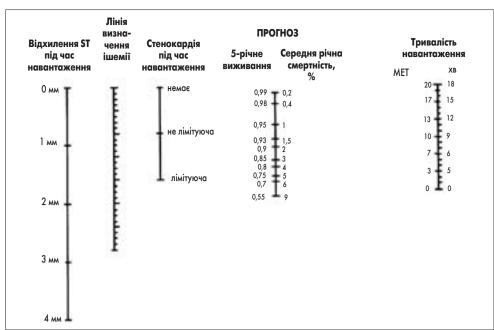


Рис. 1. Homorpama університету Duke

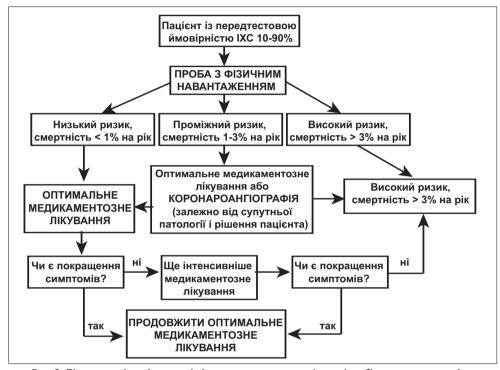


Рис. 2. Діагностичні та лікувальні підходи до ведення пацієнта зі стабільною стенокардією та проміжною передтестовою ймовірністю ІХС

#### Таблиця 2. Короткотерміновий ризик смерті чи нефатального інфаркту міокарда у пацієнтів із нестабільною стенокардією Низький ризик (наявний принаймні один із таких Середній ризик (наявний Ознака Високий ризик (наявний принаймні один принаймні один із таких критеріїв і відсутні критеріїв і відсутні критерії із таких критеріїв) критерії високого високого ризику) й середнього ризику) Перенесений інфаркт міокарда, Наростаючі симптоми ішемії Анамнез операція аортокоронарного протягом останніх 48 год шунтування, прийом аспірину Ангінозний біль у спокої, що Стабільна стенокардія тривав >20 хв і вже минув III-IV класу за Канадською **Дигінозний біль у спокої,** Характер Ангінозний біль, що тривав класифікацією, що триває >20 хв болю що виникла протягом <20 хв і минув унаслідок прийому нітрогліцерину сублінгвально останніх 2 тиж Набряк легенів, причиною Клінічні якого є ішемія Вік >70 років Шум мітральної регургітації ознаки Вік >75 років Ангінозний біль у спокої, з минущою Нормальна ЕКГ протягом депресією >0,5 мм на ЕКГ Інверсія зубця Т > 2 мм ЕКГ-ознаки епізоду дискомфорту Нова блокада лівої ніжки пучка Гіса Наявність патологічних зубців Q у грудях Шлуночкова тахікардія Виражене підвищення Незначне підвищення (тропонін, Нормальні значення (тропонін, **T** >0,1 нг/мл) Т > 0,01 але < 0,1 нг/мл)

житься на типовий ангінозний біль незначної інтенсивності, який не заважає проводити навантаження; лімітуючий – ангінозний біль, інтенсивність якого наростає, у зв'язку з чим пацієнт змушений припинити виконання проби. Середина відрізка, проведеного між цими двома шкалами, проектується на третю шкалу, на якій визначається ступінь вираження ішемії. Наступним кроком є позначення рівня виконаного навантаження на шкалі з правого боку номограми. З'єднавши шкали визначення ішемії і рівня навантаження, отримаємо лінію, що перетинає основну шкалу номограми, на якій відкладені прогнозовані показники 5-річного виживання й однорічної смертності хворого, виражені у відсотках.

проміжною передтестовою ймовірністю IXC можна виразити за допомогою схеми, наведеної на рисунку 2. Вона допомагає прийняти одне з найважливіших рішень під час ведення хворого з ІХС: надати перевагу медикаментозному лікуванню чи направити пацієнта на інвазивне втручання – коронароангіографію.

Однак не для всіх хворих можна однозначно застосовувати такі алгоритми. Існує низка клінічних та електрокардіографічних особливостей, які можуть суттєво ускладнювати проведення якісної діагностики з використанням навантажувальної проби.

Продовження в наступному номері. 3



# ДІОКОР 80 ДІОКОР 160



Валсартан 80мг + ГХТ 12.5мг



Валсартан 160мг + ГХТ 12.5мг



# НАЙДОСТУПНІША КОМБІНАЦІЯ ВАЛСАРТАНУ ТА ГІДРОХЛОРТІАЗИДУ В УКРАЇНІ<sup>1</sup>

### З турботою про співвітчизника



ІНСТРУКІ (ІЯ для медичного застосування препарату ДЮКОР 80 ДЮКОР 160. Склад: діючі речовини: валсартан, гідрохлоротіазид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 80) або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (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 сульфонаміду. Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз і холестаз. Іяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв), анурія. Рефрактерна гіпокаліємія, 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 слабко виражений та перехідний характер. Застосування у період вагітності або годування груддю. Застосування антагоністів ангітензину ІІ не рекомендується протягом І триместру вагітності та протипоказано протягом ІІ та ІІІ триместрів. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами: на початку терапії препаратом (1-2 доби) слід утриматися від керування пранспортними засобами або роботи з іншими механізмами. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

А.В. Вершигора

М.М. Долженко

А.В. Вершигора, В.А. Несукай, М.М. Островська, Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф м. Києва;

### Надання допомоги пацієнтам з фібриляцією передсердь бригадами екстреної (швидкої) медичної допомоги за даними Центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф м. Києва

Порушення ритму серця та провідності трапляються у практиці кожного лікаря. Немає пацієнта, у якого б ніколи не спостерігалася екстрасистолія. Однак слід зауважити, що поширеність порушень ритму серця та провідності в популяції залежить від методів виявлення, затверджених статистичних показників та інших чинників. Так, за даними дослідження С.А. Бикової, у разі однократної реєстрації електрокардіограми (ЕКГ) порушення ритму виявлено в популяції у 16,7% чоловіків та 14,7% жінок, а при холтерівському моніторуванні – у 77,2 та 64,7% відповідно.

У структурі гострих порушень ритму серця найбільшу частку становить фібриляція передсердь ( $\Phi\Pi$ ). У той же час існуючий у статистичній звітності показник ураження дорослого населення пароксизмальною тахікардією та миготливою аритмією не дає змоги оцінити реальну поширеність ФП. Так, за статистичними даними, поширеність ФП у 2012 р. становила в Україні 162,7 випадку на 100 тис. населення, у тому числі в м. Києві — 129,4 випадку на 100 тис. населення.

Тобто за офіційними даними поширеність  $\Phi\Pi$  дорівнює <0,2%. Однак при цілеспрямованому виявленні пацієнтів з ФП стандартизований за віком показник поширеності ФП серед населення Солом'янського району м. Києва становив для чоловіків 2,7% та для жінок 2,1%.

У зв'язку зі старінням населення збільшується кількість пацієнтів з ФП. У період з 1990 до 2010 р. поширеність  $\Phi\Pi$  у світі зросла з 569,5 до 596,2 випадку на 100 тис. населення для чоловіків та з 359,9 до 373,1 випадку на 100 тис. населення для жінок. При цьому скорегований за віком рівень смертності, пов'язаний з ФП, за 20 років збільшився удвічі і станом на 2010 р. становив 1,6 та 1,7 на 100 тис. населення для чоловіків і жінок відповідно.

Характерно, що рівень смертності не залежить від типу ФП (персистуюча чи постійна). Так, за результатами дослідження Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure, яке проводилося упродовж 2001-2007 рр. у 123 центрах Канади, США, Бразилії, Аргентини, Європи та Ізраїлю, не виявлено різниці стосовно досягнення первинної кінцевої точки (смерть від серцево-судинних причин) у групах контролю ритму та контролю частоти скорочень шлуночків (ЧСШ) у пацієнтів з ФП та серцевою недостатністю.

Не виключено, що на кінцеву точку значною мірою вплинула негативна дія антиаритмічних препаратів, що нівелювало користь від відновлення та збереження синусового ритму.

У той же час дослідження AFFIRM виявило, що ризик тромбоемболічних ускладнень у вигляді гострого порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом зростає як у групі пацієнтів, яким проводили відновлення синусового ритму, так і у групі осіб, до яких застосовувалася тактика контролю ЧСШ.

Ось чому в рекоменлаціях Європейського товариства кардіологів (ESC, 2010) по веденню пацієнтів з ФП значну увагу приділено профілактиці тромбоемболічних ускладнень.

Спираючись на дані доказової медицини, американських та європейських рекомендацій (зі змінами, внесеними у 2012 р.) по веденню пацієнтів з ФП, робоча група з порушень ритму серця Асоціації кардіологів України видала у 2014 р. рекомендації з діагностики та лікування ФП, в яких наголошується на необхідності визначення класу проявів аритмії за шкалою ЕНКА, оцінки ризику розвитку інсульту та діагностичного пошуку станів, що призводять до розвитку  $\Phi\Pi$  та ускладнень аритмії.

У рекомендаціях зазначається, що всі пацієнти, які за шкалою CHA2DS2-Vasc мають ризик тромбоемболічних ускладнень ≥2, повинні постійно отримувати оральні антикоагулянти (ОАК) будь-якої

У випадках, коли ухвалюється рішення про відновлення синусового ритму, незалежно від того, чи приймає пацієнт постійно ОАК, а також від методу відновлення (електрична чи фармакологічна кардіоверсія), з метою попередження тромбоемболічних ускладнень хворий має отримати внутрішньовенно нефракціонований гепарин. Після відновлення синусового ритму пацієнтам із факторами ризику розвитку інсульту призначають ОАК, який надалі слід застосовувати пожиттєво.

Враховуючи особливості профілактики тромбоемболічних ускладнень, переваги електричної кардіоверсії порівняно з фармакологічною та можливість у стаціонарних умовах у низці випадків виконати черезстравохідну ехокардіографію з метою виявлення тромбів у вушку лівого передсердя, відновлення синусового ритму рекомендується проводити в стаціонарних умовах.

За даними Центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф м. Києва, значна кількість пацієнтів із персистуючою ФП викликають бригади екстреної (швидкої) медичної допомоги (бригади ЕМД) для відновлення синусового ритму на місці випадку.

За нашими даними, бригади ЕМД щомісяця отримують 500-800 викликів із приводу пароксизмів ФП/тріпотіння передсердь (ТП) або понад 7000 викликів за рік.

Кількість викликів збільшується в зимовий період і зменшується в літній. При цьому далеко не завжди виклик бригади ЕМД пов'язаний із наявністю симптомів III або IV класу EHRA. Нерідко пацієнти, прийнявши самостійно антиаритмічні препарати, рекомендовані в стаціонарі або тарної допомоги, не дочекавшись ефекту, через 2-3 год викликають бригаду ЕМД. Зрозуміло, що остання, враховуючи бажання пацієнтів відновити синусовий ритм та відмову від стаціонарного лікування, намагається відновити синусовий ритм і запобігти повторному виклику. А відсутність уніфікованого клінічного протоколу щодо ведення пацієнтів з ФП та наявність у рекомендаціях низки лікарських засобів, які недоступні в Україні, змушують лікарів всупереч рекомендаціям застосовувати інші схеми відновлення синусового ритму, що може збільшувати ризик ускладнень.

3 метою аналізу ефективності та безпечності тактики бригад ЕМД нами проаналізовано 389 карт виїзлів швилкої меличної допомоги (форма 110/о) до пацієнтів із приводу  $\Phi\Pi/\Pi\Pi$  упродовж 20 днів (з 1 по 20 березня 2014 р.). У дослідженні взяли участь 134 чоловіки і 255 жінок, вік хворих коливався від 28 до 94 років і в середньому становив  $69,4\pm10,5$  року (середній вік чоловіків —  $66,1\pm11,1$  року, жінок —  $71,1\pm9,8$  року).

Пароксизм ФП мав місце у 351 пацієнта. Розподіл хворих за типом ФП/ТП представлено у таблиці 1.

У разі вперше виявленої ФП на догоспітальному етапі призначали лікарські засоби для сповільнення частоти скорочення шлуночків (табл. 2).

Таким чином, за наявності вперше виявленої ФП терапія на догоспітальному етапі була спрямована на оптимізацію частоти серцевих скорочень, що відповідає рекомендаціям Асоціації кардіологів України.

У випадках персистуючої ФП для відновлення синусового ритму бригади ЕМД можуть застосовувати внутрішньовенне введення прокаїнаміду або аміодарону, а за нестабільної гемодинаміки – провести електроімпульсну терапію.

лікарями первинної ланки медико-сані-

На сьогоднішній день рекомендації стосовно комбінування чи послідовного призначення двох антиаритмічних засобів з метою відновлення синусового ритму відсутні або не акцентують увагу на дозах препаратів та проміжках часу між їх при-

В.А. Несукай

Відповідно, не проводиться належна робота з пацієнтами, які самостійно приймають антиаритмічні засоби, а через 2-3 год у зв'язку зі збереженням ФП викликають бригаду ЕМД. Так, із 326 випадків персистуючої ФП/ТП 39 хворих до прибуття бригади ЕМД прийняли аміодарон у дозі 200-400 мг, а 1 пацієнт протягом 1 год — у дозі 800 мг; 14 пацієнтів — пропафенон по 1-3 таблетки; 29 осіб — β-адреноблокатори (18 пропранолол у дозі 10-80 мг, 4 — метопролол у дозі 25-100 мг, 7 — інші  $\beta$ -адреноблокатори); 2 пацієнти – верапаміл у дозі 40 мг. Ще 10 хворих комбінували різні препарати (здебільшого аміодарон із пропранололом). Викликаючи після цього бригаду ЕМД, пацієнти нерідко вимагають вводити додатково антиаритмічні препарати з метою відновлення синусового ритму, посилаючись на те, що це не перший пароксизм і така тактика застосовувалася раніше.

Проведений аналіз цих 326 випадків ерсистуючої ФП/ТП засвілчив, що для відновлення синусового ритму бригади ЕМД 164 пацієнтам призначали внутрішньовенно прокаїнамід (у більшості випадків у комбінації з фенілефрином, калію і магнію аспарагінатом та дигоксином), 116 хворим - внутрішньовенно аміодарон (переважно в комбінації з калію і магнію аспарагінатом або з калію і магнію аспарагінатом та дигоксином).

26 пацієнтам призначали лікарські засоби для сповільнення ЧСШ із наступною госпіталізацією: 8 хворим — внутрішньовенно дигоксин, 8 — внутрішньовенно верапаміл, 4 — внутрішньовенно дигоксин та перорально пропранолол, 5 — внутрішньовенно дигоксин із верапамілом і 1 пацієнту – внутрішньовенно верапаміл та перорально пропранолол (останню



Таблиця 2. Терапія на догоспітальному етапі у пацієнтів із вперше виявленою ФП				
Лікарський засіб	Кількість пацієнтів			
Калію і магнію аспарагінат 10,0 мл в/в	1			
Пропранолол 40 мг під язик	1			
Пропранолол 20 мг під язик, калію і магнію аспарагінат 10,0 мл в/в	1			
Аміодарон 300 мг в/в, дигоксин 0,025% 1,5 мл в/в, пропранолол 20 мг перорально	1			
Верапаміл 2,0 мл в/в, калію і магнію аспарагінат 10,0 мл в/в	1			
Лікування на догоспітальному етапі не проводилося	1			
Примітка: в/в – внутрішньовенно.	_			

комбінацію слід вважати не тільки недоречною, а й шкідливою).

Ще 5 осіб, враховуючи прийняті ними антиаритмічні препарати та стабільну гемодинаміку, було госпіталізовано без додаткових призначень на догоспітальному етапі.

Проведений аналіз карт виїздів бригад ЕМД виявив ще одну комбінацію лікарських засобів, яка є нераціональною і може викликати тяжкі ускладнення. 15 пацієнтам, зважаючи на початкову ЧСШ (112±27 за 1 хв), спочатку призначали аміодарон внутрішньовенно в дозі 150-300 мг, а після зменшення ЧСШ — додатково 10% розчин прокаїнаміду в дозі 10,0 мл або 5,0 мл відповідно. Такі призначення траплялись у лікарів, які намагалися будьщо відновити синусовий ритм і попередити можливість повторного виклику бригади ЕМД (рис.).

Таким чином, 50,3% пацієнтів отримали прокаїнамід, 35,6% — аміодарон і 4,6% — комбінацію прокаїнаміду з аміодароном. Остання комбінація антиаритмічних препаратів може призвести до виникнення ускладнень. У нашому випадку при застосуванні цієї комбінації антиаритмічних засобів у 3 пацієнтів із 15 (20,0%) спостерігалося сповільнення AV-провідності з появою AV-блокади I-II ст.

16 хворим перед фармакологічною кардіоверсією призначали прямі антикоагулянти: 10 — нефракціонований гепарин, 4 — еноксапарин, 2 — фондапаринукс, 21 пацієнту — ацетилсаліцилову кислоту, ще 3 особам — клопідогрель у дозі 75 мг.

Призначення нефракціонованого гепарину (а за його тимчасової відсутності — еноксапарину та фондапаринуксу) узгоджується з прийнятими рекомендаціями. Однак відсоток призначень (5,0%) залишається дуже малим, на що у подальшому слід звернути увагу.

За наявності больового синдрому, який бригади ЕМД розцінювали як прояв стенокардії напруги, у більшості випадків призначали ацетилсаліцилову кислоту (а за її непереносимості — клопідогрель).

Аналізуючи проведену на догоспітальному етапі терапію у пацієнтів з персистуючою ФП/ТП, слід зазначити, що у разі застосування прокаїнаміду ускладнення зафіксовано в 23 (13,6%) випадках: крім згаданих вище з випадків появи AV-блокади І-ІІ ст. при використанні комбінації прокаїнаміду з аміодароном, AV-блокада І-ІІ ст. виникла у 16 хворих, розширення комплексу QRS — у 2 і гіпотензія — у 2 пацієнтів. Ці ускладнення були минущими і не вимагали додаткової медикаментозної корекції.

Ускладнень на тлі призначення аміодарону не зафіксовано.

Аналізуючи причини сповільнення AVпровідності, не слід забувати і про постійну підтримуючу терапію з метою збереження синусового ритму, на яку бригади ЕМД не завжди звертають належну увагу.

Так, із 326 пацієнтів з персистуючою ФП/ТП аміодарон постійно приймають 39 осіб,  $\beta$ -блокатори — 36, комбінацію  $\beta$ блокаторів з аміодароном – 11, етацизин — 3 (у тому числі 1 хворий — етацизин разом із β-блокатором), пропафенон — 1 пацієнт. Тобто 90 (27.6%) хворих постійно застосовували антиаритмічні препарати з метою підтримання синусового ритму. У той же час пацієнти з ФП/ТП практично не приймають лікарські засоби для попередження тромбоемболічних ускладнень. Зокрема, лише в 5 картах виїзду бригад ЕМД зазначено, що пацієнти постійно приймають варфарин, не зареєстровано жодного випадку прийому з цією метою ривароксабану чи дабігатрану.

Зафіксовано повторні виїзди бригад ЕМД до 35 пацієнтів, у тому числі 11 після застосування аміодарону, 19— прокаїнаміду і 5— комбінації прокаїнаміду з аміодароном.

Після проведеного лікування бригадами ЕМД у зв'язку зі збереженням  $\Phi\Pi$  госпіталізовано 52 пацієнти, з них 6 пацієнтів із вперше виявленою  $\Phi\Pi$ . У однієї пацієнтки із вперше виявленою  $\Phi\Pi$  синусовий ритм

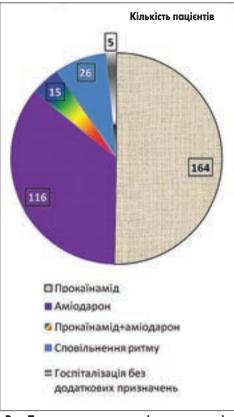


Рис. Призначення антиаритмічних препаратів бригадами ЕМД

відновився приблизно через півгодини на тлі сповільнення ЧСШ після прийому пропранололу (20 мг під язик), корвалолу та внутрішньовенної ін'єкції калію і магнію аспарагінату 10,0 мл. Незважаючи на відновлення синусового ритму, цю пацієнтку також було госпіталізовано для подальшого обстеження в стаціонарних умовах, що узгоджується з чинними рекомендаціями.

У разі постійної ФП для сповільнення ритму бригадами ЕМД застосовувалися аміодарон, прокаїнамід, дигоксин, пропранолол, метопролол, верапаміл (табл. 3).

з пероральним пропранололом або внутрішньовенно аміодарону з прокаїнамідом?

Ні в Європейських рекомендаціях з ведення пацієнтів з ФП 2010 р., ні в рекомендаціях Робочої групи з порушень ритму серця Асоціації кардіологів України 2011 р. та 2014 р., ні в рекомендаціях з ведення пацієнтів з фібриляцією передсердь AHA/ACC/HRS 2014 р. такі комбінації не згадуються. Але треба взяти до уваги, що на сьогоднішній день застосування прокаїнамілу також вілсутнє в них рекоменланіях. У той же час на оснащенні бригад ЕМД немає перелічених у цих рекомендаціях для фармакологічної кардіоверсії лікарських засобів, за винятком аміодарону, а також залишається можливість закупівлі прокаїнаміду, який у 2-3 рази дешевший за аміодарон. Тому практикуючі лікарі продовжують застосовувати прокаїнамід, спираючись лише на власний досвід та інструкцію щодо призначення цього препарату, у якій зазначено: «Купірування гострого нападу аритмії. Вводять 100 мг препарату у вигляді повільної внутрішньовенної ін'єкції (зі швидкістю не більше 50 мг/хв), за необхідності ін'єкцію повторюють кожні 5 хв. Для досягнення бажаного клінічного ефекту допустимо застосовувати сумарну дозу до 1 г, при цьому перел кожним наступним ввеленням обов'язково слід виміряти пульс, артеріальний тиск та оцінити показники ЕКГ».

А що ж робити, якщо виникнуть ускладнення? У тій же інструкції знаходимо далі: «З обережністю застосовують при гострій ішемічній хворобі, кардіоміопатіях, міастенії, інфаркті міокарда через можливість пригнічення скоротливої здатності міокарда. При введенні препарату необхідно постійно слідкувати за пульсом, артеріальним тиском та електрокардіограмою. При виникненні блокади І ступеня необхідно зменшити дозу або припинити введення препарату. Надмірне розширення

знижения кров'яного тиску і скорочувальної здатності серця.

Звернемося до інструкцій. В інструкції для медичного застосування верапамілу гідрохлориду зазначено: «Одночасне застосування верапамілу гідрохлориду з бета-адреноблокаторами збільшує взаємну пригнічувальну дію на автоматизм синоатріального вузла, AV-провідність і скоротливість міокарда, внаслідок цього підвищується ризик розвитку вираженої артеріальної гіпотензії, AV- та SA-блокад, брадикардії, серцевої недостатності, особливо при застосуванні високих доз бета-адреноблокаторів або при їх внутрішньовенному введенні».

В інструкції для медичного застосування пропранололу зазначається: «Одночасне застосування β-блокаторів з блокаторами кальцієвих каналів з негативною інотропною дією (верапаміл, дилтіазем) може призвести до посилення цих ефектів, зокрема, у пацієнтів із порушеною функцією серця та/або синоатріальної або атріовентрикулярної провідності. Це може призвести до тяжкої гіпотензії, брадикардії та серцевої недостатності. β-Блокатор або блокатор кальцієвих каналів не можна вводити внутрішньовенно протягом 48 год після припинення застосування іншого».

Недостатні знання взаємодії лікарських засобів призводять до неправильного трактування рекомендацій та механічного перенесення застосування комбінацій одних груп антиаритмічних препаратів на інші групи. Тому частина лікарів вказівки з рекомендації на кшталт «у пацієнтів із пароксизмальною, персистуючою або постійною ФП рекомендується здійснювати контроль частоти серцевих скорочень за допомогою фармакологічних засобів (β-блокаторів, недигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів, препаратів наперстянки або комбінацій цих засобів); вибір препарату має ґрунтуватися на індивідуальних особливостях пацієнта, а його доза повинна коригуватися таким чином, щоб уникнути брадикардії» сприймають як дозвіл до одночасного обережного застосування згаданих антиаритмічних препаратів, навіть якщо один із них призначено внутрішньовенно.

Те ж саме стосується інтерпретації рекомендацій поєднувати в амбулаторних умовах пропафенон або флекаїнід із недигідропіридиновим блокатором кальцієвих каналів для відновлення синусового ритму не в стаціонарних умовах (тактика «пігулка в кишені», клас ІІа, рівень доказів В).

І лише в інструкції до медичного застосування препарату Верапаміл-Дарниця читаємо категоричне застереження: «Протипоказано застосовувати внутрішньовенно пацієнтам, які приймають β-адреноблокатори (крім реанімаційних заходів)».

Це пов'язано з тим, що в дозах, які є нижчими за оптимальні, поєднання недигідропіридинових антагоністів кальцію та β-адреноблокаторів при пероральному прийомі може викликати серйозні ускладнення. І лікарі, які раніше призначали такі комбінації, спираючись на власний досвід, на жаль, інколи продовжують їх призначати.

Таким чином, необхідне проведення подальшої роботи з медичним персоналом бригад ЕМД щодо вибору тактики при наданні допомоги пацієнтам з ФП/ТП. Відсутність низки антиаритмічних препаратів, які вказані в рекомендаціях, та відмова пацієнтів від госпіталізації змушують шукати компромісні рішення. Але при цьому слід особливо ретельно збирати анамнез та при виборі подальшої тактики в кожному випадку враховувати співвідношення ризик/користь.

Затвердження протоколів надання медичної допомоги (локальний протокол «Фібриляція і тріпотіння передсердь» було затверджено в Центрі екстреної медичної допомоги та медицини катастроф м. Києва у травні 2014 р.) є лише частиною постійної кропіткої роботи стосовно підвищення кваліфікації медичних працівників.

Список літератури знаходиться в редакції.



Таким чином, для сповільнення ЧСШ при постійній ФП β-блокатори були призначені 2 пацієнтам, дигоксин – 22, верапаміл — 2, аміодарон — 3, прокаїнамід — 1. Більшість хворих (90,6%) отримали комбіноване лікування. Бригади ЕМД у більшості випадків надають перевагу дигоксину, тому що не завжди можуть оцінити ступінь декомпенсації пацієнта і обирають лікарський засіб, який не пригнічує скоротливість міокарда. Застосування в одному випадку прокаїнаміду, який не є препаратом вибору, свідчить про необхідність подальшої роботи з медичним персоналом стосовно інформування про ведення таких пацієнтів відповідно до прийнятих рекомендацій.

(перед прибуттям бригади ЕМД пацієнт прийняв пропранолол)

Отже, за даними проведеного аналізу карт виїздів з приводу  $\Phi\Pi/T\Pi$ , на догоспітальному етапі призначення аміодарону є більш безпечним порівняно з прокаїнамідом, що сприяє зменшенню кількості повторних викликів бригад ЕМД з приводу  $\Phi\Pi/T\Pi$ .

Чому ж, незважаючи на кращий ефект і відсутність ускладнень після застосування аміодарону, бригади ЕМД продовжують використовувати прокаїнамід? Чому стало можливим призначення внугрішньовенно верапамілу комплексу QRS чи подовження інтервалу PR свідчить про необхідність зупинити введення препарату. При виникненні артеріальної гіпотензії необхідно зменшити дозу або тимчасово зупинити введення препарату, за необхідності— з обережністю призначити вазопресори».

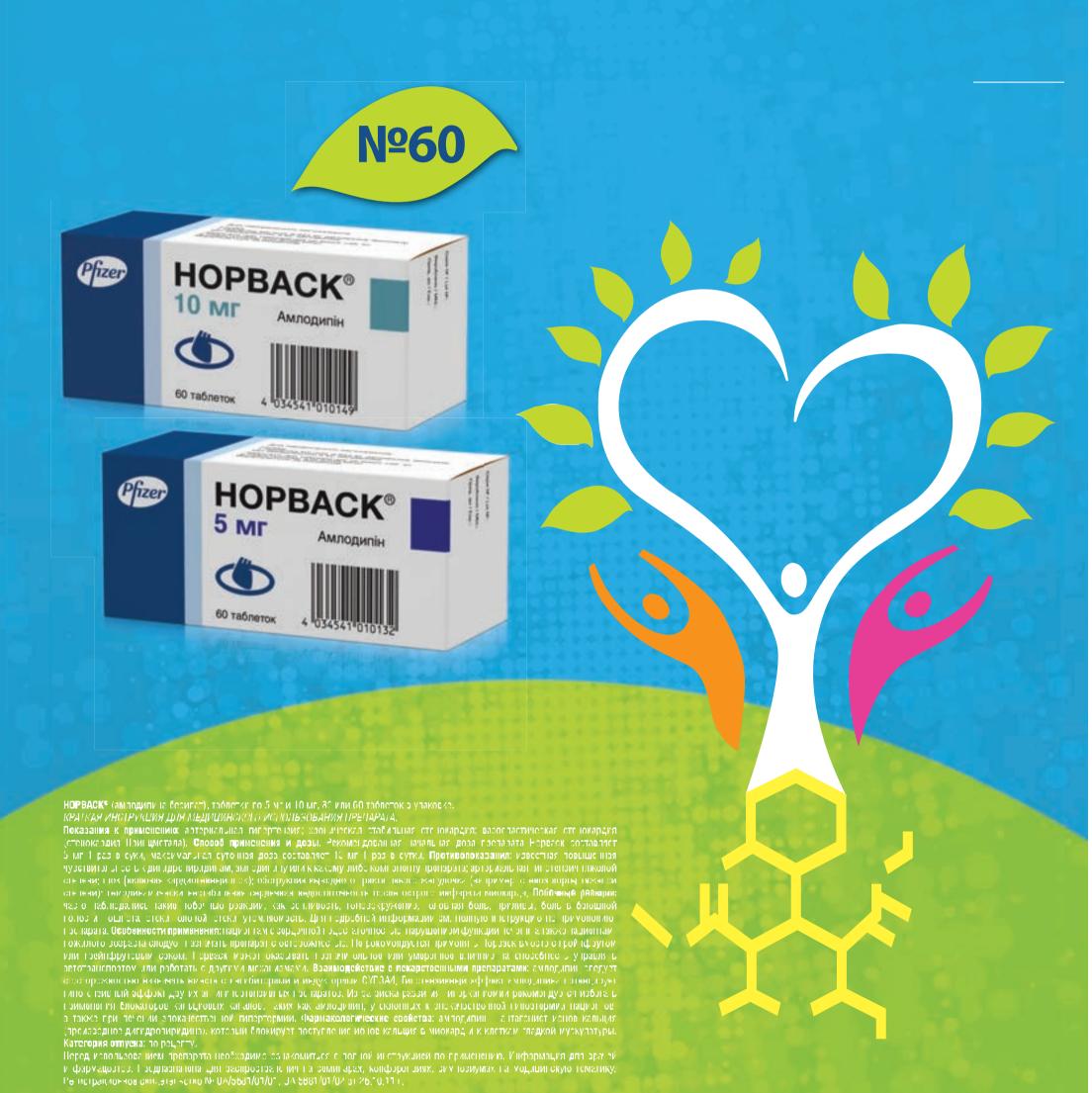
А чи можна комбінувати прокаїнамід з аміодароном? Читаємо інструкцію далі: «Аміодарон: внаслідок адитивної дії збільшується інтервал QT, можливий розвиток шлуночкової аритмії, а також підвищення концентрації у плазмі крові прокаїнаміду та його метаболіту N-ацетилпрокаїнаміду, що призводить до посилення побічних реакцій».

Тобто формально існує наявне застереження, а не заборона. І лише вдумливий лікар розуміє, що така адитивна дія може викликати серйозне ускладнення.

Те ж саме маємо із застосуванням комбінації верапамілу та пропранололу. Відомо, що одночасне внутрішньовенне призначення верапамілу та пропранололу може призвести до летальних наслідків. А не внутрішньовенне? У довіднику з лікарських засобів написано, що поєднання пропранололу із верапамілом не рекомендовано через ризик різкого

Здоров'я" України

# НОРВАСК. Для людей. Для жизни.





За дено шительной информа јией обращаться в; Представительство "Файзер Ейч. Си. Пи. Корпорейшн" в Украине; 03028, г. Киев, ул. Амрсова,12, «Горизон Парк» бизнес-центр, 12-13 этаж. Тел. (044) 291-60-50 НОРВАСК<sup>®</sup> амлодипина бесилат

# У пациентов с диабетом и гипертензией титрация дозы амлодипина значительно снижает артериальное давление: ретроспективный объединенный анализ

Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) являются глобальными проблемами здравоохранения. Эти заболевания часто сопутствуют друг другу, при этом коморбидность АГ и СД ассоциируется с повышенной кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью. В 2000 г. распространенность АГ составляла 26,4% мировой популяции (972 млн взрослых). По прогнозам, в 2025 г. количество взрослых пациентов с СД увеличится на 60% и достигнет 1,56 млрд (Р.М. Kearny et al., 2005). Распространенность СД в 2011 г. составляла 8,3%, или 366 млн взрослых, в 2030 г. ожидается рост этого показателя до 552 млн пациентов (D.R. Whiting et al., 2011).

Повышенные уровни артериального давления (АД) являются мощным предиктором кардиоваскулярных заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС) и инсульт (W.B. Kannel, 1996; S. Lewington et al., 2002). У больных диабетом АГ обнаруживается в 60% случаев (СDС, 2014) и в 2 раза чаще, чем у пациентов того же возраста без СД (N.P. Chokshi et al., 2013). По сравнению с нормотензивными больными СД у пациентов с этим заболеванием и сопутствующей АГ в 2 раза выше риск кардиоваскулярных событий и смерти (R.C. Turner et al., 1998; G. Chen et al., 2011).

Учитывая высокую распространенность АГ у пациентов с СД и значительное повышение кардиоваскулярного риска, обусловленное АГ, ведение таких больных требует адекватного контроля АД для снижения риска будущих кардиоваскулярных событий. Согласно руководству Объединенного национального комитета по профилактике, выявлению, обследованию и лечению высокого артериального давления (JNC 8) целевые уровни АД, измеряемого в положении сидя, у пациентов с СД и/или хронической болезнью почек составляют 140/90 мм рт. ст. В руководстве Американской диабетической ассоциации (ADA) и объединенных рекомендациях Европейского общества гипертензии (ESH)/Европейского общества кардиологов (ESC) в качестве целевых уровней АЛ у пациентов с СЛ приводятся цифры <140/80 и <140/85 мм рт. ст. соответственно. При этом указывается, что у некоторых категорий больных СД, в частности у пациентов молодого возраста и у лиц с более высоким риском инсульта, уровень систолического АД (САД) можно снижать до более низких значений (например, <130 мм рт. ст.) при условии, что эти показатели достигаются при использовании меньшего количества препаратов и без развития побочных эффектов. Пересмотренные целевые цифры АД (<140/85 мм рт. ст.) для пациентов с СД также приводятся в последней редакции руководства по ведению AГ ESH/ESC. Тем не менее эффективный терапевтический контроль АД у больных СД с сопутствующей АГ часто затруднителен, и многие пациенты не достигают целевых уровней АД, несмотря на прием антигипертензивных препаратов.

Схемы антигипертензивной терапии, основанные на ингибиторах ангиотензинпревращающего фермента, блокаторах рецепторов ангиотензина II, блокаторах кальциевых каналов (БКК) и диуретиках/β-блокаторах, в целом обладают сопоставимым эффектом в плане снижения кардиоваскулярного риска у пациентов с СД и без этого заболевания. Амлодипин (Норваск, Pfizer Іпс., США) – хорошо изученный длительнодействующий БКК, широко применяемый для лечения АГ, в том числе у пациентов с СД. В исследованиях с участием больных АГ были продемонстрированы дополнительные преимущества титрации амлодипина с 5 до 10 мг 1 раз в сутки в отношении снижения АД. Цель настоящего анализа — оценить дополнительный антигипертензивный эффект повышения дозы амлодипина до 10 мг у пациентов с СД и АГ, не ответивших адекватным снижением АД на лечение амлодипином 5 мг.

#### Материалы

В post-hoc анализ включили объединенные данные 6 рандомизированных контролированных или открытых клинических исследований, в которых оценивались эффективность и безопасность амлодипина 5 мг 1 раз в сутки с титрацией до 10 мг 1 раз в сутки у пациентов с легкой и среднетяжелой АГ. Больные получали амлодипин в дозе 5 мг в течение 4-8 нед, а затем в дозе 10 мг еще на протяжении 4-8 нед. В зависимости от наличия диабета на момент включения в исследование пациентов разделили на 2 группы — с СД и без этой патологии.

Конечными точками, характеризующими эффективность, были изменения САД и диастолического АД (ДАД) в определенной точке времени и процент пациентов, достигших целевых уровней АД. Безопасность оценивали по частоте неблагоприятных событий (НС) в целом, а также тяжелых НС и НС, послуживших причиной досрочной отмены исследуемой терапии.

#### Результаты

В анализ включили 710 пациентов с известным статусом диабета, в том числе 100 участников с СД и 610 без такового. Среди пациентов с СД было больше женщин (55,1%), средний возраст — 60,6 года, средние исходные уровни САД/ДАД — 159,1/92,6 мм рт. ст., средние уровни САД/ДАД на фоне терапии амлодипином 5 мг — 150,8/87,5 мм рт. ст. В свою очередь, в группе больных без СД было больше мужчин (57,4%), средний возраст — 58,7 года, средние уровни САД/ДАД — исходные и при лечении амлодипином 5 мг — 160,0/96,2 и 150,3/90,9 мм рт. ст. соответственно. По сравнению с пациентами без СД у больных СД отмечались более высокие масса тела и индекс массы тела.

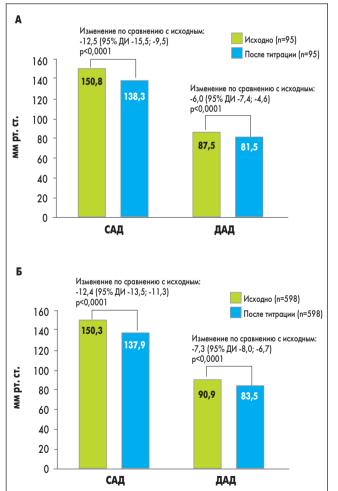


Рис. Уровень АД у пациентов с диабетом (A) и без диабета (Б) – исходный и после титрации амлодипина с 5 мг до 10 мг

У пациентов с СД титрация амлодипина с 5 до 10 мг привела к снижению САД на 12,5 мм рт. ст. (p<0,0001) и ДАД на 6 мм рт. ст. (p<0,0001) по сравнению с показателями на фоне приема амлодипина 5 мг (рис., A). Средние достигнутые уровни САД/ДАД составили 138,3 $\pm$ 1,35/81,5 $\pm$ 0,86 мм рт. ст. У пациентов без диабета уровни САД и ДАД после повышения дозы амлодипина до 10 мг снизились на 12,4 (p<0,0001) и 7,3 мм рт. ст. соответственно (p<0,0001) и в конце наблюдения составили 137,9 $\pm$ 0,56/83,5 $\pm$ 0,36 мм рт. ст.

Целевых уровней АД, рекомендованных руководством JNC 8 (<140/90 и <150/90 мм рт. ст. для пациентов в возрасте <60 и  $\ge60$  лет соответственно), достигли 64% пациентов с СД.

Наиболее частыми НС у больных СД были периферические отеки (4,0%), синусит (2,0%) и инфекции верхних дыхательных путей, у участников без СД — периферические отеки (7,5%), назофарингит (3,9%), боль в спине (1,3%) и инфекции верхних дыхательных путей (1,0%). Вследствие НС лечение преждевременно прекратили 3,0% пациентов с СД и 3,3% больных без СД.

#### Обсуждение

В настоящем ретроспективном объединенном анализе было продемонстрировано, что повышение дозы амлодипина с 5 до 10 мг обеспечило клинически и статистически значимое дополнительное снижение САД и ДАД у пациентов с сочетанием СД и АГ, не ответивших адекватным снижением АД на лечение амлодипином 5 мг. Кроме того, дополнительная польза в отношении снижения АД, достигаемая благодаря титрации амлодипина, была одинаковой у участников с СД и без СД. Амлодипин 10 мг хорошо переносился, при этом его профиль безопасности в популяции больных СД был таким же, как и у пациентов без СД, и не отличался от профиля безопасности в других исследованиях высокодозовой терапии амодипином.

На сегодня доказано, что даже небольшое снижение АД может значительно уменьшать кардиоваскулярную заболеваемость и смертность. Метаанализ данных 61 проспективного наблюдательного исследования, в котором участвовали пациенты без сосудистых заболеваний на момент включения, показал, что снижение уровня САД на 2 мм рт. ст. приводит к снижению смертности от инсульта на 10%, смертности от ИБС и других сосудистых причин — на 7% (S. Lewington et al., 2002). Схожие результаты были получены в проспективном исследовании с участием больных СД, в котором снижение уровня САД на 10 мм рт. ст. ассоциировалось с уменьшением риска осложнений, связанных с диабетом (включая инфаркт миокарда, внезапную сердечную смерть, стенокардию и инсульт, снижение относительного риска на 12%; р<0,0001), риска смерти от этих осложнений (на 15%; р<0,0001) и риска инфаркта миокарда (на 11%; p<0,0001) (А.І. Adler et al., 2000). Таким образом, можно ожидать, что наблюдаемое дополнительное снижение АД, достигнутое благодаря титрации дозы амлодипина с 5 до 10 мг (-12,5 мм рт. ст. для САД и -6,5 мм рт. ст. для ДАД), у пациентов с АГ и СД обеспечит значительное снижение частоты осложнений, связанных с диабетом. При этом повышение дозы амлодипина может быть более предпочтительной стратегией, чем добавление еще одного препарата, поскольку эта популяция больных имеет и без того высокую лекарственную нагрузку (для достижения целевых цифр АД требуется в среднем 4,3 антигипертезивных препарата).

#### Выводы

Проведенный анализ показал, что у пациентов с СД и без СД повышение дозы амлодипина с 5 до 10 мг 1 раз в сутки и обеспечивает статистически значимое дополнительное снижение уровней САД и ДАД. Полученные результаты позволяют расширить спектр терапевтического применения амлодипина и использовать препарат в качестве эффективной стратегии ведения АГ у пациентов с СД.

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.

Jeffers B.W., Bhambri R., Robbins J. Uptitrating amlodipine significantly reduces blood pressure in diabetic patients with hypertension: a retrospective, pooled analysis. Vasc Health Risk Manag. 2014 Nov 14; 10: 651-9.

Перевел с англ. Алексей Терещенко

Статья напечатана при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине. WUKNOR0315014



### Клинический случай

**Н.Т. Ватутин, Е.В. Ещенко,** Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, **О.И. Столика**, ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины», г. Киев

# Диагностические трудности при инфекционном эндокардите

Инфекционный эндокардит по-прежнему остается одним из самых неизученных заболеваний сердца. Существенные трудности нередко возникают уже на этапе его распознавания, продолжаются в процессе лечения и сохраняются в последующем [1, 2, 4]. Об этом свидетельствует и наше наблюдение.

Пациент К., 53 года, пенсионер, в прошлом военнослужащий, заболел остро: 21.09.2013 г. появились лихорадка (39°C), озноб, общая слабость. Семейный врач расценил эти симптомы как проявление острого респираторного вирусного заболевания и рекомендовал лечение ацикловиром и ибупрофеном. Состояние больного не улучшалось. 26.09.2013 г. в связи с появлением герпетической сыпи на лице и волосистой части головы, головной боли, спутанности сознания, нарушения зрения, тошноты и рвоты осмотрен невропатологом, заподозрившим острый герпетический энцефалит. С этим диагнозом пациент был госпитализирован в неврологическое отделение городской больницы.

В процессе обследования 03.10.2013 г. при выполнении спиральной компьютерной томографии обнаружены множественные участки пониженной плотности в субкортикально-кортикальных отделах головного мозга. Спинномозговой ликвор был желтый, имел положительную реакцию Панди, цитоз — 2-3, содержал эритроциты до 50 в 1 мл<sup>3</sup>. К терапии были добавлены гентамицин, пантопразол, метилпреднизолон, пирацетам и фуросемид.

Состояние больного не улучшалось, сохранялась мозговая симптоматика, фебрильная температура, появились одышка и шум в области сердца. 08.10.2013 г. пациенту проведена эхокардиография (ЭхоКГ), по данным которой на створках аортального клапана обнаружены дополнительные, умеренно подвижные образования  $5\times14$  мм (вегетации?) и регургитация 2-й степени. Кроме того, в анализе крови наряду с лейкоцитозом  $(10,2 \Gamma/\pi)$  и повышением СОЭ (25 мм/ч) выявлена гипохромная анемия (гемоглобин 88 г/л, эритроциты -2,85 Т/л, цветовой показатель -0,6), что также не укладывалось в картину герпетического энцефалита.

В связи с возникшими диагностическими трудностями 09.10.2013 г. пациент был осмотрен сотрудником Института неотложи восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины. При более тщательном сборе анамнеза выяснили, что на протяжении последних двух лет больной страдал геморроем, часто наблюдал кровь в стуле, но за медицинской помощью не обращался и не лечился. При объективном осмотре обращал на себя внимание протодиастолический шум с эпицентром в точке Боткина. Учитывая наличие лихорадки, шума и данных ЭхоКГ, заподозрен инфекционный эндокардит. Для уточнения диагноза рекомендовано сделать посев крови на стерильность, провести тестирование на наличие ВИЧ и повторить ЭхоКГ.

13.10.2013 г. состояние больного резко ухудшилось — появилась кардиальная астма, а при ЭхоКГ отмечено нарастание степени регургитации на аортальном клапане.

14.10.2013 г. с диагнозом: «Инфекционный эндокардит с поражением аортального клапана» пациент был переведен в клинику Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины.

При поступлении больной предъявлял жалобы на слабость, одышку, удушье в положении лежа, потливость, ознобы. Общее состояние было тяжелым: одышка — 30 в 1 мин, ортопноэ, выраженная бледность кожных покровов, температура тела — 38,2°С, артериальное давление — 80/40 мм рт. ст., частота сердечных сокращений — 110 в 1 мин. Перкуторный легочный звук не был изменен. При аускультации в легких выслушивалось ослабленное

везикулярное дыхание, во втором межреберье справа у грудины, в точке Боткина — протодиастолический шум, на верхушке сердца — систолический шум.

В прошлом ничем серьезным не болел, вел относительно здоровый образ жизни, более 20 лет служил в армии, регулярно проходил медосмотры. На протяжении последнего года каких-либо ран, инъекций, эндоскопий, посещений стоматолога не было.

Данные обследования:

Общий анализ крови: гемоглобин -96 г/л, эритроциты -2.8 Т/л, лейкоциты -11.6 Г/л (палочкоядерные -8, сегментоядерные -72, эозинофилы -2, лимфоциты -12, миелоциты -3, моноциты -3), тромбоциты -193 Г/л, СОЭ -18 мм/ч.

Биохимический анализ крови: белок —  $68 \, \Gamma/\pi$ , креатинин —  $0.052 \, \text{ммоль/л}$ , мочевина —  $6.0 \, \text{ммоль/л}$ , скорость клубочковой фильтрации —  $82 \, \text{мл/мин}$ , общий билирубин —  $15.44 \, \text{мкмоль/л}$ , прямой билирубин —  $3.3 \, \text{мкмоль/л}$ , АСТ —  $0.34 \, \text{ммоль/л}$ , АЛТ —  $0.28 \, \text{ммоль/л}$ , глюкоза —  $3.54 \, \text{ммоль/л}$ , С-реактивный белок —  $96 \, \text{мг/л}$ .

**Анализ мочи:** мутная, светло-желтая, удельный вес — 1020, белок — 0.066 г/л, эритроциты — до 10-15 в поле зрения, лейкоциты — до 5 в поле зрения.

Посев крови на стерильность: отрицателен. Антитела к ВИЧ: не найдены.

**Коронарография:** гемодинамически значимых стенотических поражений нет.

ЭхоКГ 21.10.2013 г.: на створках аортального клапана визуализировались гиперэхогенные подвижные образования до 3,4 см в диаметре, определялась недостаточность аортального клапана 3-й степени и дилатация всех камер сердца.

Рентгенография органов грудной клетки 21.10.2013 г.: увеличение тени сердца, признаки застоя крови в легких.

Несмотря на терапию ванкомицином и амикацином, у пациента сохранялась лихорадка, прогрессировали симптомы сердечной недостаточности, в связи с чем 22.10.2013 г. он был переведен в кардиохирургическое отделение. Во время операции обнаружено разрушение левой коронарной створки клапана, абсцесс аорты над ней и крупные вегетации (до 3 см) на остальных створках. Створки клапана удалены, абсцесс санирован и имплантирован двустворчатый механический протез системы «On-X».

Гистологическое исследование удаленного материала: створки аортального клапана с микробными вегетациями (PAS+), деструкцией стенки аорты с разрастанием грануляционной ткани и диффузной сегментоядерной воспалительной инфильтрацией, что соответствует картине бактериального эндокардита. Посев отделяемого, взятого из удаленного материала, бактериального роста не дал.

В послеоперационный период у пациента наблюдали преходящую атриовентрикулярную блокаду 3-й степени, в связи с чем в течение 3 суток ему проводили наружную электрокардиостимуляцию. 02.11.2013 г. в удовлетворительном состоянии, с нормальной температурой тела больной выписан на амбулаторное лечение.

Через 2 дня на фоне рекомендованной терапии (амикацин 1 г/сут, цефтазидим 2 г/сут, варфарин 2,5 мг, рамиприл 5 мг, ивабрадин 10 мг, торасемид 2,5 мг, железа сульфат/аскорбиновая кислота 2 таблетки в сутки, ректальные свечи, содержащие фенилэфрина гидрохлорид и масло печени акулы) у пациента снова повысилась температура тела до 39,6°С, и 05.11.2013 г. он был вновь госпитализирован в клинику.

При поступлении предъявлял жалобы на слабость, одышку, особенно в положении лежа, потливость. Имела место тахикардия (115 в минуту), в нижних отделах легких отмечено укорочение легочного звука и ослабление дыхания, в крови сохранялась

анемия (гемоглобин — 84 г/л, эритроциты — 2,5 Т/л), усилилась гематурия (до 1/4 поля зрения эритроцитов). По данным спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (07.11.2013) обнаружены двусторонний гидроторакс, гидроперикард и очаг повышенной плотности в сегменте S 10 левого легкого.

В связи с полученными данными обсуждали следующие диагнозы: пролонгация инфекционного эндокардита, присоединение бактериальной плевропневмонии или синдром Дресслера (синдром постповреждения сердца). Не исключали также и их комбинацию. Наличие гематурии связывали с инфекционным эндокардитом, интерстициальным нефритом или побочным эффектом варфарина.

Вначале остановились на инфекционной природе ведущих проявлений, но продолжаемая терапия антибиотиками (амикацин 1 г/сут, цефтазидим 2 г/сут) не давала эффекта. Это подкрепило мнение о наличии у пациента неспецифического воспалительного процесса (синдрома Дресслера) и послужило основанием для назначения ибупрофена (400 мг/сут). Антибактериальная терапия также продолжалась, так как полной уверенности в отсутствии инфекционной причины (прежде всего эндокардита) не было.

На фоне такой терапии у пациента снизилась лихорадка (до субфебрильных цифр), но наросла гематурия (эритроциты – все поле зрения) и анемия (гемоглобин -76 г/л, эритроциты -2,7), при этом международное нормализованное отношение (МНО) было на уровне 1,6. Рассмотрен вопрос о назначении глюкокортикоидов, однако 18.11.2013 г. у пациента рецидивировала герпетическая сыпь, в связи с чем их применение было отложено. Пациенту был назначен ацикловир (750 мг/сут) и увеличена доза ибупрофена (600 мг/сут). На фоне такой терапии сыпь стала регрессировать, но лихорадка, гематурия и анемия сохранялись. 30.11.2013 г., учитывая достаточное время антибиотикотерапии (пациент принимал антибиотики около 2 мес, в том числе в течение месяца после протезирования клапана, что соответствует рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению и профилактике инфекционного эндокардита [3], согласно которым при отрицательных результатах посева крови антибиотикотерапия должна проводиться не менее 6 нед), пациенту отменены антибиотики и ибупрофен (подозревалась его связь с интерстициальным нефритом) и назначен метилпреднизолон в дозе 20 мг/сут (так как укрепилось мнение о наличии у больного синдрома Дресслера).

На второй день такой терапии нормализовалась температура тела, в последующем повысился уровень гемоглобина и прекратилась гематурия, однако по-прежнему не удавалось достигнуть целевых уровней МНО. При контрольной спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки 07.12.2013 г. отмечалась положительная динамика в виде уменьшения количества жидкости в левой плевральной полости и плотности очага в S 10. При повторном исследовании крови на стерильность, спустя 7 дней после отмены антибиотикотерапии, результат был снова отрицательным.

13.12.2013 г. пациент выписан из клиники с рекомендациями принимать метилпреднизолон в дозе 20 мг, рамиприл 5 мг, спиронолактон 25 мг, ивабрадин 5 мг, варфарин 3,75 мг, пантопразол 20 мг, железа сульфат/аскорбиновую кислоту 2 таблетки в сутки, ректальные свечи, содержащие фенилэфрина гидрохлорид и масло печени акулы. В течение 4 недель доза метилпреднизолона была снижена до 12 мг/сут.

При амбулаторном осмотре пациента 25.12.2013 г. жалобы отсутствовали, температура тела была нормальной, гематурии

и анемии не было. Однако по данным ЭхоКГ отмечено увеличение максимального градиента давления на протезированном клапане (с 22 до 48 мм рт. ст.). При этом МНО составляло 1,92. На основании этого заподозрен тромбоз протеза, в связи с чем была увеличена доза варфарина до 6,25 мг/сут.

08.01.2014 г. при очередном осмотре жалоб не было, максимальный градиент давления на протезе клапана снизился до 34 мм рт. ст., а уровень МНО возрос до 3,34, лихорадки и гематурии также не было. Доза метилпреднизолона была уменьшена до 8 мг/сут (с последующей отменой), варфарина — до 5 мг/сут.

Осмотр 03.02.2014 г.: жалоб нет, температура тела нормальная, пульс 70 в минуту, артериальное давление 130/80 мм рт. ст., МНО – 2,8, градиент давления на протезе – 24 мм рт. ст., по данным спиральной компьютерной томографии инфильтратов в легких нет, жидкость в плевральных полостях отсутствует, общий анализ крови и мочи в норме. Пациенту рекомендовано продолжить лечение варфарином, рамиприлом, спиронолактоном и ивабрадином. При осмотре спустя месяц – жалоб нет, в объективном (за исключением легких признаков энцефалопатии, проявляющихся некоторым замедлением мыслительных процессов и движений), лабораторном и инструментальном статусе – без существенных отклонений от нормы.

Таким образом, в приведенном наблюдении мы столкнулись с несомненными диагностическими и тактическими трудностями на разных этапах ведения больного инфекционным эндокардитом. Были определенные сложности в диагностике эндокардита на начальном этапе заболевания (начало заболевания с явной герпетической инфекцией, отсутствие четких критериев эндокардита, сложности в объяснении причины анемии); в период разгара – быстропрогрессирующее разрушение створок клапана, абсцесс аорты, отсутствие эффекта антибиотикотерапии, отрицательные результаты посева крови и отделяемого из удаленных фрагментов разрушенного клапана (все вышеперечисленное не позволяло назначить антибиотикотерапию с учетом вида возбудителя и его чувствительности); в последующем - необходимость дифференцировать причину повторной лихорадки (между пролонгацией инфекционного эндокардита и развитием аутоиммунных осложнений). Определенные сложности возникали и в дальнейшем - при коррекции дозы варфарина и достижении целевых уровней МНО (в связи с наличием у пациента геморроя с кровотечением и гематурии, а также отсутствием четких рекомендаций относительно коррекции дозы варфарина при одновременном приеме глюкокортикоидов). По-прежнему остается неясным, является ли развитие очаговых изменений в головном мозге следствием вирусного поражения либо эмболических осложнений. Тем не менее трулности улалось преодолеть.

Представленный случай демонстрирует проблемы в диагностике и лечении инфекционного эндокардита.

#### Литература

- 1. Ватутин Н.Т. Кардиология. Донецк: Каштан, 2008. 446 с.
- 2. Ватутин Н.Т. Неотложная кардиология. Донецк:  $\Phi$ O-П, 2011. 232 с.
- Habib G., Hoen B., Tornos P. et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30. – P. 2369-2413.
- 4. Moreillon P., Que Y.A. Infective endocarditis // Lancet. 2004. Vol. 363. P. 139-149.

Кардиохирургия и интервенционная кардиология, № 3, 2014 г.



48

# Региональные реперфизионные сети

и с этой целью связались с главными врачами одесских клиник, на базе которых созданы такие центры.

#### Одесская областная клиническая больница



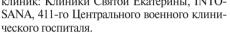
Главный внештатный специалист Управления здравоохранения Одесской государственной администрации по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, заведующий отделением интервенционной кардиологии Одесской областной больницы Владимир Александрович Колесник

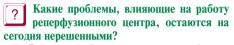
#### Владимир Александрович, когда был организован реперфузионный центр на базе Одесской областной клинической больницы?

- Реперфузионную лабораторию, оснащенную стационарной ангиографической кардиоваскулярной аппаратурой, создали в 2007 году на базе Регионального кардиохирургического центра, и этому предшествовала огромная работа — приходилось с нуля осваивать новые технологии, обучать сотрудников, налаживать совместную работу со службой скорой медицинской помо-

щи. В организации центра принимали участие Одесская областная администрация и Одесский областной совет. По программе Министерства здравоохранения Украины были закуплены две ангиографические установки. Результаты, достигнутые за прошедшие восемь лет, стоят любых усилий. На данный момент на базе областной клинической больницы функционирует мощная многопрофильная структура регионального кардиохирургического центра, состоящая из нескольких высокоспециализированных подразделений, на базе которых решаются самые сложные проблемы кардиологического и кардиохирургического профиля. На сегодня в нашем реперфузионном центре получают медицинскую помощь около 1500 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в год в режиме 24 часа в сутки 7 дней в неделю. Очень обнадеживает прогресс, который наблюдался в 2014 году в Одесской области в отношении частоты проведения наиболее эффективных вмешательств при тяжелых формах инфаркта миокарда (ИМ). Этого удалось достичь совместно со специалистами других

клиник: Клиники Святой Екатерины, INTOческого госпиталя.





- Одна из наиболее актуальных проблем плохая информированность населения о симптомах ИМ и возможностях своевременного врачебного вмешательства. Особенно плачевная ситуация наблюдается в районах, несколько лучше - в Одессе. Однако и городские жители при развитии ИМ часто обращаются за помощью только через 6-12 часов после появления симптомов, а иногда — на следующий день. В целом в Одесской области около 70% пациентов с ИМ несвоевременно вызывают бригалы скорой мелицинской помощи.

Еще одна проблема — транспортные коммуникации в районах Одесской области. Большая протяженность области, удаленность определенных районов от областного цен-

тра более чем на 100 км и плохое качество лорог — все это делает невозможной своевременную транспортировку пациента с ОКС в клинику, оснашенную катетеризационной лабораторией. Эта проблема не стояла бы так остро, если бы во всех районах области сотрудники службы скорой медицинской помощи осуществляли тромболитическую терапию на догоспитальном этапе лечения. Однако далеко не везде персонал имеет возможности для проведения этой процедуры.



Таким образом.

обозначена следующая проблема - недостаточно четкая работа и взаимодействие служб, задействованных в оказании помощи пациентам с ОКС

В данной ситуации особенно остро ощущается потребность в создании реперфузионной сети в области с единым центром – это позволит сформировать общую стратегию оказания ургентной помощи при ИМ в Одесской области, скоординировать работу заинтересованных служб, получить целостную картину потребности в расходных материалах, антикоагулянтах, тромболитиках. В настоящее время предпринимаются опрелеленные шаги на пути к созданию такой сети.

и наш коллектив делает все, чтобы работа одного из важнейших ее звеньев – реперфузионного центра - соответствовала наивысшим стандартам. Сотрудники клиники осваивают новые технологии в области лечения ОКС, обучаются в лучших клиниках Украины, в том числе - на базе ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины. Надеемся, что, несмотря на нынешние трудности, нам удастся достичь поставленной цели — проведения не менее чем 70-80% пациентов с острым ИМ жизнеспасающих вмешательств, доступных всем слоям населения и соответствующих европейским стандартам. Учитывая, что ежегодно в Одесской области регистрируют 3 тыс. новых случаев ИМ, решение этой задачи позволит спасти большое количество жизней.

#### <u>Клиника Святой Екатерины</u>



Главный врач Клиники Святой Екатерины Денис Михайлович Себов

Денис Михайлович, кардиологическая частная клиника, выполняющая ургентные вмешательства при ОКС в режиме 24/7 — необычное явление в Украине. Что стало решающим фактором при создании реперфузионного центра на базе Клиники Святой Екатерины?

- Формирование реперфузионного центра стало возможным исключительно благодаря энтузиазму и напору наших сотрудников молодых специалистов, стажировавшихся за рубежом, познакомившихся с работой подобных служб и преимуществами своевременных вмешательств у пациентов с ОКС. Искреннее стремление сделать для своего пациента все возможное, чтобы он выжил и вернулся к преж-

ней активной жизни, помогло нам преодолеть все трудности, которых было немало на начальных этапах работы. Кроме того, нам была оказана помощь Департаментом здравоохранения Одесского городского совета. Например, предоставлены помещения (на базе городской клинической больницы (ГКБ) № 9) для размещения первой в южном регионе ангиографической лаборатории для лечения острого ИМ. Именно здесь сотрудники нашей клиники бесплатно осуществляют ургентные вмешательства при ОКС льготным категориям пациентов.

Благодаря работе в рамках международного болгарско-украинского проекта в 2003 году у нас появилась первая ангиографическая установка, создан реперфузионный центр, а воплотить в жизнь идею работы в режиме 24/7 удалось с 2008 года — именно тогда был составлен проект, оптимизирована работа штата в режиме круглосуточного быстрого реагирования, создана модель и разработан алгоритм оказания медицинской помощи.

В 2008 году я и заведующий отделением интервенционной кардиологии Вадим Буньямович Азизов стали первыми слушателями Киевских курсов коронарных реваскуляризаций, которые проходят на базе ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, и наши дипломы об окончании курсов имеют символические номера — № 1 и № 2. Слушателями Киевских курсов стали также все кардиологи-интервенционисты нашей клиники, и навыки, полученные в ходе подготовки, помогли осуществить наши намерения.

С первых же шагов мы наладили сотрудничество с городскими кардиологами и врачами службы скорой медицинской помощи для круглосуточной связи со специалистом Клиники Святой Екатерины с целью предупреждения о случаях диагностики ИМ. С 2013 года в клинике с учетом мировых стандартов организована собственная служба скорой помощи,

в которой работают врачи с многолетним стажем. В итоге мы отказались от проведения догоспитального тромболизиса, так как бригадами нашей скорой помощи





четко соблюдаются сроки транспортировки пашиентов с ОКС в рентген-операционную. Тем не менее сотрудничество с городской службой скорой помощи продолжается.



#### Как развивается сегодня Клиника Святой Екатерины?

- В 2010 году на базе ГКБ № 3 г. Одессы (городского центра острого ИМ ) создан еще один рентгенохирургический блок, в котором сегодня проходит около половины ургентных вмешательств. Фактически силами руководителей нашей клиники создана мини-реперфузионная сеть со всеми необходимыми звеньями, четко взаимодействующими и работающими на единый результат. Благодаря этому сегодня Клиника Святой Екатерины – лидер по количеству вмешательств у пациентов с ИМ в Одесской области. В целом же за годы работы нашей клиники проведено более 10 тыс. операций на сердце. В планах – увеличение частоты первичных чрескожных коронарных вмешательств, чтобы совместно с другими клиниками Одесской области достигнуть показателя 600 процедур на 1 млн населения в год, а со временем – превысить и эти цифры. В нашей клинике разработаны ло-

кальные протоколы оказания медицинской помощи при ОКС, остром ИМ и нестабильной стенокардии с целью оказания скорейшей по-

мощи при таких состояниях. Пациенты с острым ИМ попадают в рентгенохирургический блок, минуя приемное отделение и диагностический блок: все необходимые манипуляции по предварительному обследованию (забор крови для анализа, регистрация ЭКГ, ультразвуковое исследование сердца) проходят в рентген-операционной. Это сокращает время, отводимое на этап «дверь-баллон», повышая шансы пациентов на выживание. Слаженная и оперативная работа персонала позволяет уже через 15 минут после поступления в клинику пациента начать диагностическую коронарную ангиографию и процедуру ангиопластики, а при необходимости – и стентирование пораженных сосудов.

Наше стремление к использованию передовых, иногда не самых легких и удобных

для врача технологий подчеркивает и тот факт, что в 99% случаев коронарную ангиопластику проводят через радиальный доступ. Данная методика позволяет снизить рентгенологическую нагрузку на больных, уменьшить количество осложнений и широко практикуется в Европе и Японии.

На сегодня Клиника Святой Екатерины – одна из немногих частных специализированных клиник Украины, предоставляющих всю необходимую консультационную, диагностическую и лечебную помощь в области кардиологии и кардиохирургии. Мы стараемся, чтобы наша работа соответствовала международным стандартам. Очевидно, именно поэтому самообращения больных – частое явление в нашей клинике, причем речь идет не только о лечившихся здесь ранее, но и о пациентах, поступающих впервые, минуя городские службы медипинской помощи.

Подготовила Наталья Очеретяная



# Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертензии в 2015 г.

#### Квинаприл: фокус на эффективность, переносимость и безопасность

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) — один из наиболее востребованных классов антигипертензивных препаратов. Наряду с лечением артериальной гипертензии (АГ) ИАПФ широко применяют при хронической сердечной недостаточности (СН), ишемической болезни сердца (ИБС), сахарном диабете (СД), хронических заболеваниях почек (ХЗП).

Общепринятая классификация ИАПФ отсутствует. Достаточно распространено разделение ИАПФ на три подгруппы в зависимости от особенностей химической структуры, характеризующиеся наличием сульфгидрильной (каптоприл, зофеноприл), карбоксильной (эналаприл, лизиноприл, рамиприл, моэксиприл, квинаприл, периндоприл, трандолаприл) и фосфинильной группы (фозиноприл). Доминирует точка зрения о том, что вследствие наличия сульфгидрильной группы в молекуле их применение ассоциируется с риском развития лейкопении и нарушения вкуса.

Одни ИАПФ являются пролекарствами, то есть неактивными в биологическом отношении соединениями, что обусловливает необходимость гидролиза в печени или в ткани желудочно-кишечного тракта для преобразования в активные метаболиты; другие являются активными — для реализации их эффектов не требуется гидролиз. Активным метаболитом квинаприла является квинаприлат.

В зависимости от особенностей растворимости ИАПФ классифицируют на липофильные (жирорастворимые) и гидрофильные (водорастворимые). Высокая липофильность свойственна метаболиту квинаприла, что обусловливает его высокую тканевую аффинность, а следовательно, способность ингибировать активность АПФ не только в циркуляции, но и локально в тканях сердца, сосудов, почек, головного мозга и др. Существуют доказательства того, что выраженность антигипертензивного эффекта ИАПФ в большей мере определяется их способностью ингибировать активность тканевого АПФ в тканях, а не в циркуляции.

Некоторые фармакологические особенности ИАПФ представлены в таблице 1.

Механизм антигипертензивного действия ИАП $\Phi$  связан с их блокирующим влиянием на ренин-ангиотензиновую систему. Последнее заключается в ингибировании преобразования неактивного ангиотензина I в активный ангиотензин II, обладающий отчетливым прессорным (повышающим уровень артериального давления — АД) эффектом. Кроме того, на фоне применения ИАП $\Phi$  уменьшается расщепление вазодилатирующего вещества брадикинина, что обусловливает увеличение его содержания и способствует снижению уровня АД.

В реализации антигипертензивного эффекта ИАПФ определенную роль играют и другие механизмы:

• уменьшение синтеза мощного вазоконстриктора ангиотензина II;

#### Таблица 1. Фармакологические особенности ИАПФ (адаптировано по N.M. Kaplan, R.G. Victor, 2010)

Препарат	Химическая группа в активном центре молекулы	Активная ле- карственная форма или пролекарс- тво	Липофиль- ность актив- ного метабо- лита	Продолжи- тельность действия, ч
Беназеприл*	Карбоксильная	Пролекарство	+	24
Каптоприл	Сульфгидриль- ная	Активная форма	+	6-12
Зофеноприл	Сульфгидриль- ная	Пролекарство	+	24
Эналаприл	Карбоксильная	Пролекарство	+	18-24
Лизиноприл	Карбоксильная	Активная форма	-	24
Рамиприл	Карбоксильная	Пролекарство	+	24
Моэксиприл	Карбоксильная	Пролекарство	+	12-18
Квинаприл (Аккупро)	Карбоксильная	Пролекарство	++	24
Периндо- прил	Карбоксильная	Пролекарство	++	24
Спираприл	Карбоксильная	Пролекарство	+	24
Трандола- прил	Карбоксильная	Пролекарство	+	>24
Фозиноприл	Фосфинильная	Пролекарство	++	24

\*Для всех ИАПФ существуют фиксированные комбинации с тиазидными/тиазидоподобными диуретиками: для периндоприла – с индапамидом, для остальных препаратов – с гидрохлортиазидом (квинаприл + гидрохлортиазид = Аккузид)

- уменьшение образования альдостерона (может быть преходящим);
- повышение уровней вазодилататора и вазопротектора брадикинина и связанное с этим увеличение высвобождения тканевого активатора плазминогена (tPA);
- увеличение активности 11β-гидроксистероид-дегидрогеназы-2 — фермента, повышающего экскрецию натрия почками (посредством протекции минералокортикоидных рецепторов от действия кортизола);
- блокирование активации симпатической нервной системы в ответ на вазодилатацию (в результате чего, несмотря на снижение уровня АД, не повышаются частота сердечных сокращений и сердечный выброс, как это происходит при использовании прямых вазодилататоров);
  - подавление образования эндотелина;
  - улучшение функции эндотелия;
- снижение оксидативного стресса вследствие уменьшения продукции активных кислородных радикалов и провоспалительных факторов;
- стимуляция образования эндотелиальных клеток-предшественников.

В таблице 2 представлена информация об органопротекторных эффектах препаратов данной группы.

ИАПФ обладают достаточно хорошей переносимостью. Их основным побочным эффектом является кашель (распространенность в белокожей популяции составляет около 10-12%; кашель чаще развивается у пожилых пациентов, у женщин, а также у лиц азиатского и африканского происхождения). С достаточно высокой частотой (5-6%) на фоне приема ИАПФ может наблюдаться бронхоспазм (в ряде случаев — в сочетании с кашлем). Кашель обычно сухой, непродуктивный, нередко — плохо переносимый, возникает либо спустя непродолжительное время после начала приема ИАПФ, либо

#### Таблица 2. Органопротекторные эффекты ИАПФ

#### Вазо- и кардиопротекция:

- увеличение податливости и снижение жесткости стенки аорты и крупных артерий; уменьшение скорости распространения пульсовой волны; более выраженное снижение центрального аортального давления в сравнении с брахиальным; благоприятные эффекты на циркадный профиль АД
- обратное развитие гипертрофии миокарда и гиперплазии структур сосудистой стенки
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialist's Collaboration: у пациентов с АГ ИАПФ обеспечивают достоверное снижение риска развития инсультов (на 19%), инфарктов миокарда (на 16%), хронической СН (на 27%) на каждые 5 мм рт. ст. снижения уровня АД. Более того, показано, что даже без снижения АД ИАПФ способствуют уменьшению сердечно-сосудистого риска примерно на 9% (АД-независимая протекция) в ряде крупнейших исследований показаны выраженные благоприятные эффекты ИАПФ на прогноз у пациентов с острым коронарным синдромом, хронической ИБС, хронической СН (они являются одним из основных классов лекарственных препаратов, применяемых

#### Церебропротекция:

- при АГ обеспечение отчетливой первичной профилактики инсультов (возможно, что сартаны в этом отношении обладают несколько более выраженным протекторным эффектом)
- способность обеспечивать вторичную профилактику (вероятно, в большей степени не в качестве монотерапии, а в комбинации с диуретиками, по данным исследования PROGRESS)

в настоящее время в лечении таких больных)

#### Ренопротекция\*:

- уменьшение развития микроальбуминурии и протеинурии у больных СД (примерно на 40%)
- снижение степени выраженности уже существующей протеинурии
- у лиц с диабетическими и недиабетическими X3П

   уменьшение прогрессирования почечных поражений (повреждений подоцитов, развития гломерулосклероза) при диабетических и недиабетических нефропатиях, особенно при протеинурии ≥0,5 г/сут

   несмотря на значительное снижение риска развития финальной ста-
- дии X3П отсутствие уменьшения риска общей смертности
   снижение риска развития СД de novo (данные неоднозначны)
- снижение риска развития СД ас почо (данные неоднозначны)
   с учетом вышеперечисленного, применение ИАПФ (как и сартанов)
   в современных рекомендациях ведущих почечных ассоциаций мира
   рассматривается как важный подход, направленный на профилактику
   и замедление прогрессирования ХЗП
- \* Отсутствуют в показаниях к назначению квинаприла.



А.И. Дядык

А.Э. Багрий

через несколько недель и даже месяцев. Развитие кашля связывают с накоплением в организме брадикинина; определенную роль отводят генетическому полиморфизму  $\beta_2$ -рецептора брадикинина. Устранение кашля обычно наблюдается в течение нескольких недель после отмены ИАПФ. Наиболее оптимальным способом преодоления кашля в таких случаях является замена ИАПФ на сартаны.

Помимо органопротекторных эффектов, ИАПФ способны уменьшать риск разрыва аневризмы брюшной аорты (подобный эффект не продемонстрирован для сартанов, диуретиков,  $\beta$ -адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов), снижать степень выраженности полицитемии и гипертриглицеридемии у больных с нефротическим синдромом, а также — выраженность мигрени\*.

Кроме того, ИАПФ свойственен венодилатирующий эффект и связанная с ним способность уменьшать образование отеков голеней при сочетанном применении с блокаторами кальциевых каналов.

Начало терапии ИАПФ (как при АГ, так и при других состояниях) может сопровождаться увеличением уровня креатинина сыворотки крови (степень выраженности этого повышения может достигать 30% от исходной величины, а у лиц, которые

Таблица 3. Фармакологина	ские и клинические характеристики
	рила (Аккупро)
Характеристика	Клинические преимущества
Быстрая абсорбция при приеме внутрь	Применяется независимо от приема пищи
Максимальная плазменная концентрация достигается через 2 ч после приема препарата	Начало антигипертензивного эффекта достаточно быстрое
Период полувыведения – 2,3 ч	Устойчивое и плавное ингибирование тканевого АПФ Стабильный и стойкий клинический эффект одно- или двухкратного приема
— Высокая липофильность — Высокая тканевая аффинность	Продемонстрированы благоприятные эффекты на функцию эндотелия сосудов Приемлемо применение у больных с эссенциальной АГ как при наличии СД, ожирения, метаболического синдрома, ХПП, СН, так и без таковых Предупреждение развития гипертензивной гипертрофии левого желудочка или ее уменьшение; Предупреждение ремоделирования левого желудочка у постинфарктных больных
Широкий интервал дозировок Использование в комбинации с тиазидными диуретиками	Стартовая доза 2,5-10,0 мг/сут; поддерживающая — 10,0-20,0 мг/сут; максимальная — до 40 мг/сут В качестве компонента комбинированной терапии может применяться препарат Аккузид с фиксированными дозировками 10 мг квинаприла и 12,5 мг гидрохлортиазида или 20 мг квинаприла и 12,5 мг гидрохлортиазида
Ренопротекторные эффекты Элиминация препарата преимущественно почками	При скорости клубочковой фильтрации >60 мл/мин – обычные дозировки; 30-60 мл/мин – мак 5-20 мг/сут; 10-30 мл/мин – мак 2,5-5 мг/сут
Низкая частота развития побочных эффектов, хорошая переносимость	Хорошая переносимость, в том числе пожилыми лицами (в возрасте >65 лет рекомендуемая суточная доза не должна превышать 20 мг)
Хорошо сочетается с другими антигипертензивными препаратами при АГ, а также многими лекарственными средствами при СН, ИБС	Хорошая переносимость у лиц с полиморбидным фоном
Примечание: ХПП – хроническое по	JEDEMLEHNE LOGEK.

Примечание: ХПП – хроническое повреждение почек; APA I – антагонисты рецепторов ангиотензина I.

одновременно получают диуретики и/или имеют относительно более значительное снижение АД, оно может быть даже существеннее). Этот эффект связывают с уменьшением давления в почечных клубочках и, как следствие, со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Повышение уровня креатинина, наблюдаемое на начальном этапе применения ИАПФ, является транзиторным и обычно не представляет опасности. В случае, если степень его выраженности превышает 30% от исходных значений, может потребоваться снижение дозы ИАПФ (и/или одновременно применяемого диуретика). Значительное нарастание уровня креатинина сыворотки крови может наблюдаться у лиц, которые наряду с ИАПФ получают нестероидные противовоспалительные препараты, а также у имеющих стенозирующие поражения почечных артерий.

Большинство ассоциированных с применением ИАПФ побочных эффектов обычно не являются дозозависимыми (то есть примерно с одинаковой частотой наблюдаются при использовании как низких, так и высоких дозировок). В связи с этим у лиц с АГ начинать применение препаратов этой группы можно без титрования (то есть при необходимости можно сразу использовать средние или высокие дозы). Единственным исключением является гиперкалиемия, вероятность развития которой повышается при применении высоких доз

ИАПФ. Отмечается повышение риска развития гиперкалиемии на фоне использования ИАПФ у пациентов со сниженной функцией почек, а также при их одновременном применении с калийсберегающими диуретиками (включая антагонисты минералокортикоидных рецепторов) и калиевыми добавками.

Нестероидные противовоспалительные препараты могут отчетливо уменьшать антигипертензивные эффекты ИАПФ, что, вероятно, связано с блокированием образования вазодилатирующих простагландинов. Полагают, что взаимодействие ИАПФ с невысокими дозами аспирина, применяемыми с целью сердечнососудистой протекции, ранее вызывавшее у экспертов определенные опасения, не имеет существенного клинического значения.

Как уже отмечалось, наряду с широким использованием в лечении АГ ИАПФ также применяются в качестве одного из важных компонентов лечебной тактики у пациентов с ИБС (как при остром коронарном синдроме, так и при хронических вариантах), хронической СН (с систолической дисфункцией левого желудочка), СД 1 и 2 типов, а также с ХЗП\*. Они обладают огромной доказательной базой в отношении разноплановой органопротекции (вазо-, кардио-, рено-, церебропротекции) и улучшения сердечно-сосудистого прогноза у больных с вышеперечисленными состояниями\*.

При использовании в режиме монотерапии ИАПФ обеспечивают более выраженное снижение уровня АД у белокожих пациентов в сравнении с чернокожими, что связывают с исходно менее высокой активностью ренин-ангиотензиновой системы у последних. В то же время антигипертензивная эффективность комбинаций ИАПФ как с диуретиками, так и с блокаторами кальциевых каналов идентична для лиц разных этнических и расовых групп.

В современной клинической практике не рекомендуется применение комбинаций ИАПФ с сартанами (это касается использования препаратов этих групп как при АГ, так и при других состояниях). Несмотря на то что и ИАПФ, и сартаны обладают значимыми ренопротекторными эффектами, при применении в комбинации они могут оказывать неблагоприятное воздействие на состояние функции почек.

На начальном этапе использования ИАПФ у лиц, уже получающих диуретики (а также у соблюдающих строгую низкосолевую диету и у пребывающих в состоянии дегидратации — например, работающих в условиях жары или страдающих диареей), наблюдается риск возникновения гипотензии. Для пациентов, уже принимающих диуретик, рекомендуют снизить его дозу перед назначением ИАПФ во избежание развития гипотензии.

Резкая отмена ИАПФ не ассоциируется с возникновением «синдрома рикошета».

ИАПФ противопоказаны при беременности (особенно во II и III триместрах), поскольку их применение может нарушить нормальное развитие плода.

Квинаприла гидрохлорид (Аккуприл, Аккупро) является препаратом, относящимся к классу ИАПФ. Его химическая структура, фармакологические и фармакокинетические характеристики, хорошая переносимость и безопасность обусловили широкое применение в клинической практике, что продемонстрировано в многочисленных контролируемых рандомизированных и клинических исследованиях.

В таблице 3 представлены фармакологические и клинические характеристики квинаприла (Аккупро).

У подавляющего числа пациентов АГ при различных стадиях заболевания становится резистентной к монотерапии антигипертензивными препаратами, что требует применения их комбинации. Широко используемой является комбинация ИАПФ с тиазидными

\*Отсутствуют в показаниях к назначению квинаприла.

диуретиками. Примером последней может служить Аккузид, карактеризующийся гибкостью фиксированной комбинации (квинаприл 10 мг/сут + гидрохлортиазид 12,5 мг/сут или квинаприл 20 мг/сут + гидрохлортиазид 12,5 мг/сут). Две составляющие потенцируют антигипертензивный эффект друг друга. Антигипертензивная потенция Аккузида превосходит таковую при монотерапии Аккупро (квинаприлом) или гидрохлортиазидом. На фоне применения комбинации квинаприла с гидрохлортиазидом снижается риск развития таких осложнений терапии гидрохлортиазидом, как гипокалиемия, гиперурикемия и нарушение толерантности к глюкозе, а также таких осложнений лечения квинаприлом, как гиперкалиемия и повышение уровня плазменного креатинина.

Аккузид характеризуется синергизмом действия двух антигипертензивных агентов, плавным и эффективным контролем уровня АД, низкой частотой развития побочных эффектов, хорошей переносимостью, высокой приверженностью больных к терапии благодаря режиму применения препарата один раз в сутки.

В таблице 4 показана частота развития побочных эффектов квинаприла (Аккупро), применяемого в качестве монотерапии или в комбинации с тиазидным диуретиком, что подтверждает низкий риск их возникновения.

Таблица 4. Частота развития побочных эффектов при лечении квинаприлом (Аккупро) в качестве монотерапии или в комбинации тиазидным диуретиком согласно данным контролируемых исследований

Побочные эффекты	Квинаприл+ диуретик	Монотерапия квинаприлом	Плацебо
Слабость	0,9	1,3	1,0
Головная боль	2,0	2,4	2,7
Кашель	1,4	0,9	0,2
Тошнота/рвота	0,8	0,6	0,7
Гипотензия	0,6	0,6	0
Астенизация	0,6	0,4	0,2
Периферические отеки	0,1	0,1	0,5
Гиперкалиемия	2,0	3,0	0

Статья напечатана при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине. WUKACC0315015





### ДЛЯ КОНТРОЛЮ НАД АРТЕРІАЛЬНИМ ТИСКОМ



**АККУЗИД**<sup>®</sup>

KL – пивемны жоворова серця; лиц-лівив шлуночок.

Turpearypas: 1. Dazu V, Baunuwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. Am Heart J. 1991;121:1244-1263.2. Mancini G.B. John, Henry G, Macaya C et al. Angiotens onverting Enzyme Inhibition With Quinapril Improves Endothelial Vasomotor Dysfunction in Patients With Coronary Disease: The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. Circulation. 1996;94:258-265.3. Anderson TJ, Elstein E, Habe et al. Comparative Study of ACE-Inhibition, Angiotensin II Antagonism, and Calcium Chanal Blokade on Flow-Mediated Vasodilatation in Patients With Coronary Disease (BANF Study). J Am Coll Cardiol 2000;35:60-64. Oosterga M., Voors A.A., Pinto't et all. E.ec. of Quinapril on Clinical Outcome After Coronary Artery Bypass Grafting (The QUO VADIS Study) Any Cardiol. 2019;87:542-46. S. Hornig B, Arakawa N, Haussmann D, Drætel H. Dierential Eacets of Quinaprila and Enalaprilat on Endothelial Function of Con

AKKVIPO\* (sela-appay) regioners, expert of Gonosioo, no. 5, 10, 20 st. 30 softences a yraxonia; 40 wr. no. 23 ratifiences or yraxonia; 40 wr. no. 24 ratifiences or yraxonia;

AKKY3MI<sup>®</sup> (salisanpiny) 19 66-20 Mr. 1s. 1.5 Mr. rigipoxoppitalsity), 30 tafenote a yraxionii, Kopomica incriptyruisi as nedwinoto ascrosystemia pages, accordance incriptionis as a consideration of the control of th



Здоров'я України №



# Европейские рекомендации по ведению пациентов с гипертрофической кардиомиопатией: ключевые положения

Рабочая группа Европейского общества кардиологов (председатель - P.M. Elliott)

#### Эшиология

В 60% случаев гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является аутосомно-доминантным заболеванием, которое обусловлено мутацией генов, отвечающих за кодирование саркомерных белков кардиомиоцитов (табл. 1).

Таблица 1. Основные гены, мутация которых ассоциируется с семейной ГКМП				
Белок	Ген	Локализация	MIM гена	Частота
Миозин-7 (тяжелая цепь β-миозина)	MYH7	14q11.2	160760	10-20%
Миозин-связывающий протеин С, кардиальный тип	муврс3	11p11.2	600958	15-30%
Тропонин Т, сердечная мышца	TNNT2	1q32.1	191045	3-5%
Тропонин I, сердечная мышца	TNN13	19q13.42	191044	<5%
Тропомиозиновαя цепь α1	TPM1	15q22.2	191010	<5%
Миозин-регуляторная легкая цепь 2, изоформа мышцы желудка/сердца	MYL2	12q24.11	160781	-
Легкая цепь миозина 3	MYL3	3p1.31	160790	1%
Актин, α-миокардиальный 1	ACTC1	15q14	102540	-
Протеин 3 с высоким содержанием цистеина и глицина, мышечный LIM-протеин	CSRP3	11p15.1	600824	-
Титин	TTN	2q31.2	188840	<5%
Сердечный фосфоламбан	PLN	6q22.31	172405	-
5'-ΑΜΦ-зависимая протеинкиназа, субъединица γ-2	PRKAG2	7q36.1	602743	1%
α-галактозидаза A (болезнь Андерсона-Фабри)	GLA	Xq22.1	300644	1-3%
Протеин 2, ассоциированный с лизосомальными мембранами (болезнь Данон)	LAMP2	Xq24	309060	0,7-2,7%

У 5-10% пациентов ГКМП обусловлена рядом генетических аномалий, в частности врожденными метаболическими и нейромышечными заболеваниями, хромосомными дефектами и генетическими синдромами (табл. 2).

Таблица	2. Несаркомерная г	енетическая п	атология, ассоцииру	/ющаяся с ГКМП	
Заболевание		Ген	Тип наследования	Клинические особенности	
Нарушения углеводного обмена					
	Тип II (Помпе)	GAA	АР	Гипотония, остановка роста	
Болезни накопления	Тип III (болезнь Кори или Фабри)	AGL	АР	Гипогликемия, остановка роста, гепатомегалия	
гликогена	Тип IX (дефицит кардиальной фосфорилкиназы)	РНКА 1	AP, сцепленный с X-хромосомой	Гепатомегалия, задерж- ка роста	
Врожденное наруш вания, тип la	ение гликозилиро-	PMM2	АР	Задержка развития нервной системы	
	Наруше	ния аминокисл	отного обмена		
Тирозинемия, тип I		FAH	АР	Остановка роста	
Дефицит дигидроли геназы	поамиддегидро-	DLD	АР	Болезнь кленового сиропа	
	Наруш	ения обмена ж	кирных кислот		
Дефицит очень длинных цепей ацетил KoA-дегидрогеназы		ACADVL	АР	Повышенная утомляе- мость, мышечная сла- бость, гепатомегалия, метаболический криз	
Дефицит малонил-КоА-декарбо- ксилазы		MLYCD	АР	Гипотония, задержка развития, гипогликемия	
Первичный системный дефицит карнитина		SLC22A5	АР	Вариабельные – метабо- лические либо кардиаль- ные симптомы	
	Болезни	лизосомально	ого накопления		
Муколипидоз , тип I	Ι α/β	GNPTAB	АР	Низкорослость, аномалии скелета	
Мукополисахаридо (синдром Слая)	з, тип VII	GUSB	АР	Макроцефалия, гепатоспленомегалия	
Ганглиозидоз, тип I		GLBI	АР	ГКМП или ДКМП	
Митохондриальные болезни					
Дефицит комплексо	в I, II, III, IV и V	Различные mtDNA	AP, по материнс- кой линии	Вариабельные	
Дефицит ACAD9 (кол	мплекса I)	ACAD9	АР		
Дефицит АТФ-синтазы (комплекса V)		ATPAF2, TMEM70	AP AP	Гипотония, ГКМП, лактатацидоз, гипераммонемия, 3-метилглутаконическая ацидурия	

Таблица	2. Несаркомерная ге	енетическая пат	ология, ассоцииру	ующаяся с ГКМП	
Заболе	евание	Ген	Тип наследования	Клинические особенности	
	Наруг	шения углеводно	ого обмена		
Дефицит цитохром С-оксидазы (комплекса IV)		СОХ6В1	АР		
Дефицит комбинированного окислительного фосфорилирования (типы 3, 5, 8, 9 и 10)		MTO 1, AARS2, TSFM, MRPS22	АР	Фатальная инфантильная ГКМП	
Синдром Кернса-Се	йра	тмем70		Хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия, двусторонняя пигментная ретинопатия, нарушения внутрисердечной проводимости	
Наследственная зри Лебера	тельная нейропатия	mtDNA	По материнской линии	Острая потеря центрального зрения	
Синдром Лейфа (дес гидрогеназного ком		mtDNA, SURF1, PDHA1	AP, сцепленный с X-хромосомой, по материнской линии	Двигательные расстройства	
Атаксия Фридрейха		FXN	АР	Врожденная атаксия, часто требующая госпитализации к середине третьего десятилетия жизни. Основной причиной смерти является сердечная недостаточность. Расчетная частота носительства – 1/100. Является следствием мутации/повтора тринуклеотида GAA	
Синдром Сенгерса		AGK	АР	Врожденная катаракта, скелетная миопатия, лактатацидоз	
Дефицит синтазы пи зы липоевой кислот		LIAS	АР	Неонатальная энцефало- патия, лактатацидоз	
Первичный дефици	г коэнзима Q10	COQ2	АР	Энцефалопатия, миопатия	
Сердечно-кожный синдром или RAS-патии					
Синдром LEOPARD		PTPN II, RAF I	АД	Лентиго, электрокардио- графические нарушения, глазной гипертелоризм, пульмональный стеноз, аномалии гениталий у мужчин, задержка роста, глухота	
Синдром Нунан		PTPN II, RAF I, SOS I, KRAS, NRAS, BRAF	АД	Пульмональный стеноз, дефект межпредсердной перегородки, низкорослость, трудности обучения, pectus excavatum, нарушения тромбообразования, складчатая шея	
Синдром Костелло		HRAS	АД	Избыточный рост плода, задержка постнатального развития, грубые черты лица, складчатая кожа, отставание в развитии	
Кардиально-кожны	й лицевой синдром	KRAS, BRAF, MEK1, MEK2	АД	Перекрест с синдромами Костелло и Нунан	
Нейрофиброматоз, тип 1		NF 1	АД	Нейрофиброматоз, пятна цвета кофе с молоком, высокое артериальное давление	
	Си	ндромы липодис	трофии		
Врожденная генерализованная липодистрофия	Тип 1 (синдром Берар- динелли-Сейпа)	AGPAT2	АР	Липоатрофия, гепатоме- галия, акромегалоидные признаки, резистентность к инсулину, гипертрофия скелетной мускулатуры	
	Тип 2 (синдром Сейпа)	BSCL2	АР		

52

www.health-ua.com КАРДІОЛОГІЯ • РЕКОМЕНДАЦІЇ

Заболевание	Ген	Тип наследова- ния	Клинические особенности			
Нейромышечные заболевания						
Миофибриллярная миопатия, тип 2	CRYAB	АД	Ранняя катаракта			
Миофибриллярная миопатия, тип 1	DES	АД/АР	ГКМП, ДКМП, РКМП. Вначале дистальная, затем проксимальная мышечная слабость. Начало на 2-м либо 3-м десятилетии жизни			
X-сцепленная миопатия с постуральной мышечной атрофией или мышечная дистофия Эмери Дрейфусса 6 типа	FHLI	X-сцепленная рецессивная	Прогрессирующая мышечная дистрофия с дебютом во взрослом возрасте. В начале заболевания возможна мышечная гипертрофия			
Миопатия Нимелайна 3 типа	ACTAI	АД	Скелетная миопатия различной тяжести. Может дебютировать в лю бом возрасте. Характерна ДКМП			
	Ами	поидоз				
Транстиретин-связанный амилоидоз	TTR	АД	Вариабельная неврологическая и соматическая симптоматика, зависящая от характера мутации ТТК и географического региона			

примечания. Ад – аутосомно-доминантныи, Аг – аутосомно-рецессивныи, гк.мп – гипертрофическая кардиомиопатия. ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, РКМП – рестриктивная кардиомиопатия.

В отдельных случаях развитию ГКМП может способствовать прием глюкокортикоидов, гидроксихлорохина и такролимуса.

#### Диагностика

#### Диагностические критерии

У взрослых ГКМП диагностируют, если, по данным визуализирующего метода (эхокардиографии, магнитно-резонансной или компьютерной томографии сердца), толщина стенки хотя бы одного миокардиального сегмента левого желудочка (ЛЖ) составляет ≥15 мм и это утолщение нельзя объяснить только повышенной постнагрузкой.

Генетические и негенетические заболевания, ассоциирующиеся с ГКМП, могут приводить к менее выраженному утолщению стенки ЛЖ (13-14 мм). В таких случаях диагностика ГКМП требует оценки других особенностей, в частности семейного анамнеза, некардиальной симптоматики, электрокардиографических изменений, лабораторных данных и результатов мультимодальных методов визуализации.

Диагностические трудности возникают при:

- формировании дилатации и/или гипокинеза ЛЖ с его истончением в позднюю фазу болезни;
- физиологической гипертрофии, обусловленной интенсивными тренировками (у атлетов);
- наличии сопутствующих заболеваний (артериальной гипертензии, клапанных пороков сердна):
- изолированной гипертрофии базальных отделов перегородки (у пожилых людей).

Клиническая диагностика ГКМП у близких родственников больных с определенным заболеванием (толщина ЛЖ ≥15 мм) основывается на необъяснимом увеличении толщины ЛЖ до ≥13 мм хотя бы в одном миокардиальном сегменте (по данным эхокардиографии, магнитно-резонансной или компьютерной томографии сердца).

#### Расспрос и физикальное обследование

У многих пациентов жалобы незначительны либо отсутствуют. В таких случаях диагностика ГКМП случайна либо служит результатом целенаправленного скрининга. Ряд больных жалуется на приступы стенокардии, одышку, сердцебиения и обмороки. Симптомы некардиологического круга являются индикаторами того или иного специфического заболевания (табл. 3).

Физикальное обследование может помочь в поиске диагностических ключей, указывающих на генетические либо метаболические причины ГКМП. При этом парадоксальным образом обследование сердечно-сосудистой системы часто не выявляет каких-либо отклонений. В то же время у больных с обструкцией выносящего тракта ЛЖ можно

Таблица 3. Клинические стигмы специфических заболеваний				
Клинический признак	Диагноз			
Трудности обучения, задержка умственного развития	• Митохондриальные болезни • Синдромы Нунан/LEOPARD/Костелло • Болезнь Данон			
Нейросенсорная глухота	• Митохондриальные болезни (в частности, сопровождаю- щиеся формированием сахарного диабета) • Болезнь Андерсона-Фабри • Синдром LEOPARD			
Нарушения зрения	<ul> <li>Митохондриальные болезни (патология сетчатки, атрофия зрительного нерва)</li> <li>TTR-ассоциированный амилоидоз</li> <li>Болезнь Данон (пигментный ретинит)</li> <li>Болезнь Андерсона-Фабри (катаракта, патология роговицы)</li> </ul>			
Нарушения походки	Атаксия Фридрейха			
Парестезия/сенсорные нарушения/ нейропатическая боль	• Амилоидоз • Болезнь Андерсона-Фабри			
Синдром карпального канала	TTR-ассоциированный амилоидоз (особенно при двустороннем процессе, а также у мужчин)			
Мышечная слабость	• Митохондриальные болезни • Болезни накопления гликогена • Мутации FHL1 • Атаксия Фридрейха			
Птоз века	• Митохондриальные болезни • Синдромы Нунан/LEOPARD • Миотоническая дистрофия			
Лентиго/пятна цвета кофе с молоком	Синдромы LEOPARD/Нунан			
Ангиокератоз, гипогидроз	Болезнь Андерсона-Фабри			

обнаружить такие типичные симптомы, как подскакивающий пульс и систолический шум изгнания вдоль левого края грудины с иррадиацией на верхушку сердца и в верхние отделы правого края грудины. Интенсивность шума возрастает на фоне приемов, снижающих пред- и постнагрузку (подъем из положения на корточках, форсированный выдох при закрытой голосовой щели — прием Вальсальвы). При обструкции выносящего тракта ЛЖ у большинства пациентов обнаруживают признаки митральной недостаточности.

#### Электрокардиография

Стандартная электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях у 6% больных может оказаться нормальной. Однако гораздо чаще наблюдается комбинация признаков гипертрофии ЛЖ, изменений сегмента ST и зубца T, а также патологический зубец Q (табл. 4).

При подозрении на ГКМП рекомендуется проведение стандартной ЭКГ в 12 отведениях, которая облегчает диагностику, в том числе этиологическую (I, B).

Таблица 4. ЭКГ-признаки ГКМП и ее морфологических вариантов					
Признак	Комментарий				
Укорочение интервала PR/синдром преэкзитации	Синдром преэкзитации – частый признак болезней накопления (Помпе, PRKAG2, Данон) и митохондриальных болезней (MELAS, MERFF). Укорочение интервала PR без преэкзитации наблюдается при болезни Андерсона-Фабри				
Атриовентрикулярная блокада	Прогрессирующая задержка атриовентрикулярного проведения — частый признак митохондриальных болезней, болезней накопления (в том числе болезни Андерсона-Фабри), амилоидоза, десмопатий, а также мутаций PRKAG2				
Эксквизитно выраженная гипертрофия ЛЖ (критерий Соколова ≥50 мм)	Чрезмерно большой вольтаж зубцов комплекса QRS типичен для болезней накопления (Помпе, Данон), но может возникать и вследствие преэкзитации как таковой				
Низкий вольтаж зубцов комплекса QRS (либо нормальный их вольтаж на фоне утолщения стенки ЛЖ)	Низкий вольтаж зубцов комплекса QRS в отсутствие перикар- диального выпота, ожирения и эмфиземы легких у пациентов с ГКМП — явление редкое (как правило, встречается в терми- нальных стадиях заболевания). В то же время низковольтаж- ная ЭКГ встречается в 50% случаев AL-амилоидоза и в 20% случаев ТТR-амилоидоза. Дифференциальный диагноз между ГКМП и кардиальным амилоидозом основы- вают на результатах сопоставления между вольтажом зубцов комплекса QRS и толщиной стенки ЛЖ				
Чрезмерное, «северо-западное», отклонение оси комплекса QRS (влево)	Наблюдается при синдроме Нунан у пациентов с выраженной гипертрофией базальных отделов ЛЖ с переходом на выносящий тракт правого желудочка				
Гигантский инвертированный отрица- тельный зубец Т (>10 мм)	Гигантский отрицательный зубец Т в прекордиальных и/или нижнелатеральных отведениях указывает на вовлечение верхушки ЛЖ				
Патологические зубцы Q (длительность ≥40 мс, и/или глубина ≥25% амплитуды соседнего зубца R, и/или глубина ≥3 мм в ≥2 смежных отведениях, не считая отведения aVR)	Патологически глубокий зубец Q в нижнелатеральных отведениях, который обычно сочетается с положительным зубцом Т, указывает на асимметричную гипертрофию ЛЖ. Патологически широкий зубец Q (≥40 мс) свидетельствует о наличии зон заместительного фиброза				
Элевация сегмента ST (выпуклостью вверх) в латеральных грудных отведениях	У некоторых пациентов с апикальной либо дистальной гипертрофией ЛЖ формируются микроаневризмы верхушки сердца, иногда сочетающиеся с миокардиальным фиброзом. Микроаневризмы можно выявить только с помощью магнитно-резонансной томографии, вентрикулографии или контрастной эхокардиографии. Иногда микроаневризмы сочетаются с подъемом сегмента ST в латеральных грудных отведениях				

Пациентам с ГКМП на этапе начального обследования для выявления предсердных и желудочковых аритмий рекомендуется выполнять 48-часовое амбулаторное мониторирование ЭКГ (I, B).

#### Эхокардиография

У пациентов с установленной либо вероятной ГКМП толщину миокарда следует оценивать во всех — от базальных до апикальных — сегментах ЛЖ. Это позволяет убедиться, что толщину миокардиальной стенки оценят на уровне митрального клапана, средних отделов ЛЖ и его верхушки.

При определении градиента давления в полости ЛЖ важно исключить обструкцию, не связанную с систолическим движением передней створки митрального клапана. Такая обструкция может быть вызвана субаортальными перемычками и аномалиями створки митрального клапана, а также срединно-полостными препятствиями. Подобная тактика имеет особое значение, если пациенту собираются корригировать обструкцию выносящего тракта ЛЖ.

Наличие центрально- или передненаправленного потока митральной регургитации делает необходимым исключение первичной аномалии митрального клапана. В частности, таким больным при необходимости следует выполнять чреспищеводную эхокарлиографию.

Всем пациентам с ГКМП на начальных этапах диагностического поиска рекомендуется выполнять трансторакальную двухмерную либо допплеровскую эхокардиографию. Исследование проводят в покое и на фоне пробы Вальсальвы в положениях сидя и полусидя, а затем стоя, если возникновение градиента спровоцировать не удается (I, B) (рис. 1).

Рекомендуется измерять максимальную толщину стенки ЛЖ в диастолу. Для этого используют двухмерную эхокардиографию с доступом по короткой оси во всех — от базальных до апикальных — сегментах ЛЖ (I, C).

Рекомендуется проведение всесторонней оценки диастолической функции ЛЖ с помощью пульсовой допплерографии входящего потока через митральный клапан; тканевой допплерографии скорости движения фиброзного кольца митрального клапана и тока крови в легочных венах; измерения систолического давления в легочной артерии, размеров и объема левого предсердия (I, C).

У пациентов с манифестными формами ГКМП и пиковым градиентом выносящего тракта ЛЖ, составляющим <50 мм рт. ст. (в покое или под влиянием провоцирующих факторов), для диагностики обструкции выносящего тракта ЛЖ и митральной недостаточности, индуцированной физической нагрузкой, рекомендуется выполнять двухмерную и допплеровскую эхокардиографию на фоне физической нагрузки в положении стоя, сидя или полусидя (I, B).

Продолжение на стр. 56.

# Тридуктан ИВ

триметазидин 35 мг із модифікованим вивільненням



- Виробництво за стандартом GMP
- Французька субстанція триметазидину
- Оригінальна матриця модифікованого вивільнення діючої речовини

ІНСТРУКЦІЯ для медичного элетосування препарату ТРИДУКТАН МВ\*

Склал: діоча речепина: гриметазидин: 1 таблетка містить триметазидину дитідеохлюрьму 36 мг. Лікаревка форма. Таблетки пкритт ліпкепс о з медифікепаним пипільненням. Пісказання. Підпищена індивіднам чутливість де триметазидину ас приметазидину за форма за умети недеотальної ефекцивності антивніннями, лікаревка форма, засебів терністільнії. Протипоказання. Підпищена індивідчальна чутливість де триметазидину або до будіньког з компенентів трегарату. Хереба Паркінорна сим теркінорнаму тремер синдеом честекійнях нішті рухов розвадин тужка ниркева недеотальної кліфено креатиніну «ЗО мілую». Опочіб засточування та дозитридуктан МВ прийма от пвутрішність с 1 таблет д 2 рази на добу: пранці з авточування за почиться и почиться допочиння в період вагіності біль, загамерочення з беку шкіри та тідшікірних тканин; почит овербіж, кретив'яння з період вагіності або годування прудлю. У зв'язку з відсутністо клінічних даних засебами та тішти за версовання в період вагіності або годування протудно. У зв'язку з відсутністо клінічних даних засебами та тішти за версовами та тішти за васебами та тішти за версовами та тішти за версовами за піштим зікареннями засебами на тіштим пікареннями засебами на тіштим працівник для медичних фармаців тичних працівник виданнях, для медичних закладів і лікарів, а також для розповордження на семінарах, конформація для медичних і фармацівтичних працівники виданнях, для медичних закладів і лікарів, а також для розповордження на семінарах, конформація для медичних і фармацівтичних працівники виданнях, для медичних закладів і лікарів, а також для розповордження на семінарах, конформація для медичних виданнях, для медичних закладів і лікарів, а також для розповордження на семінарах, конформація для медичних виданнях, для медичних закладів і лікарів, а також для розповордження на семінарах, конформація для медичних і фармаців тичних працівних виданнях, для медичних закладів і лікарів.





# Возможности метаболической терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца

Благодаря разработке эффективных схем лечения в последние десятилетия удалось достичь значительных успехов в предотвращении сердечно-сосудистых событий, осложняющих течение ишемической болезни сердца (ИБС). Тем не менее ежегодно в мире более 17,1 млн людей умирают от сердечно-сосудистых осложнений. Болезни сердца и сосудов в Украине занимают первое место по распространенности среди причин смертности — ежегодно от них умирают более 500 тыс. украинцев (а это почти 1370 человек ежедневно). В структуре общей смертности в Украине за последние 3 года заболевания сердечно-сосудистой системы составили 66%, в то время как в большинстве европейских стран этот показатель не превышает 50%.

Оптимизации терапии ИБС в настоящее время уделяется огромное внимание.

Результаты клинических исследований в области изучения ИБС позволили разработать рекомендации, в которых на сегодня суммированы все патогенетически обоснованные методы лечения этого заболевания, направленные не только на замедление атеросклеротического процесса и профилактику тромботических осложнений, но и на уменьшение ишемии и восстановление энергетического гомеостаза в миокарде.

Алгоритм лечения стабильной ИБС включает антитромбоцитарные препараты (аспирин), статины, блокаторы β-адренорецепторов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (при наличии таких дополнительных показаний для их назначения, как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка или сахарный диабет 2 типа). Важное место в ведении пациентов с ИБС занимает антиангинальная терапия. В руководстве Европейского общества кардиологов по лечению ИБС (2013) в качестве антиангинальных препаратов с гемодинамическим механизмом действия рекомендованы β-блокаторы, блокаторы If-каналов и кальциевых каналов, нитраты. Однако не всегда назначение этих средств обеспечивает полный контроль над симптомами стенокардии. Ангинозные боли не только снижают качество жизни пациентов, но и являются предикторами неблагоприятных исходов ИБС. Поэтому с точки зрения комплексного воздействия на механизмы ишемического повреждения практический интерес представляет возможность метаболической коррекции изменений в сердечной мышце.

Препараты, оптимизирующие утилизацию кислорода и обмен энергетических субстратов в кардиомиоцитах в условиях ишемии, получили название миокардиальных цитопротекторов. Среди представителей этого класса наиболее изученным является триметазидин. Высокая эффективность триметазидина в лечении ИБС объясняется его прямым цитопротекторным антиишемическим действием. Триметазидин, с одной стороны, перестраивает энергетический метаболизм, повышая его эффективность, а с другой – уменьшает образование свободных радикалов, блокируя окисление жирных кислот. Под действием триметазидина в условиях дефицита кислорода восстанавливается сопряжение гликолиза и окислительного декарбоксилирования, увеличивается количество пирувата, трансформирующегося в ацетил-КоА, что в конечном итоге обусловливает повышение продукции АТФ.

Механизм действия триметазидина связан:

- с ингибированием 3-кетоацил-КоА-тиолазы, приводящим к снижению бета-окисления жирных кислот и стимуляции окисления глюкозы:
- с оптимизацией функции миокарда в условиях ишемии за счет снижения продукции протонов и ограничения внутриклеточного накопления  $\mathrm{Na}^+$  и  $\mathrm{Ca}^{2+}$ ;
- с ускорением обновления мембранных фосфолипидов и защитой мембран от повреждающего действия длинноцепочечных ацильных производных.

Эффекты триметазидина направлены на сохранение в кардиомиоцитах необходимого уровня АТФ, снижение внутриклеточного ацидоза и избыточного накопления ионов кальция.

Кроме того, триметазидин активно участвует в утилизации сохраняющихся жирных кислот, стимулируя обмен фосфолипидов в сарколемме. Следствием этого является уменьшение содержания свободных жирных кислот и создание благоприятных условий для восстановления структурной целостности клеточных мембран. За счет протекторного действия триметазидина в отношении кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток обеспечивается снижение механической и эндотелиальной дисфункции, характерной для ишемии и сердечной недостаточности. Так как эффекты триметазидина не влияют на гемодинамику, его применение в отличие от использования

традиционных антиангинальных лекарственных средств не приводит к увеличению риска развития артериальной гипотензии, брадикардии, нарушений проводимости и усугубления сердечной недостаточности, что позволяет рекомендовать данный препарат широкому кругу пациентов.

Сегодня во всем мире накоплен значительный клинический опыт применения триметазидина, свидетельствующий об эффективности препарата как у больных ИБС, так и у пациентов с другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Привести результаты большинства исследований не представляется возможным, так как объем наблюдений огромен. Интерес представляют данные метаанализов, суммирующих результаты проведенных рандомизированных клинических исследований (РКИ). Так, М. Магzilli, W.W. Klein в 2003 г. опубликовали данные одного из наиболее крупных метаанализов, посвященных изучению эффективности триметазидина у кардиологических больных. Для анализа были отобраны рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования, проведенные с 1985 по 2001 г., в которых использовался триметазидин. Было показано, что триметазидин, применявшийся в качестве дополнения к стандартной антиангинальной терапии, достоверно снижал частоту приступов стенокардии и увеличивал толерантность к физической нагрузке. При этом переносимость препарата была оценена как хорошая, а возникновение различных побочных эффектов отмечалось крайне редко.

Кокрановский метаанализ (2005), включающий 23 клинических исследования с участием 1378 пациентов с ИБС, принимавших триметазидин, показал значительное снижение частоты еженедельных эпизодов стенокардии, увеличение времени до появления на ЭКГ депрессии сегмента ST на 1 мм и более по сравнению с плацебо при нагрузочных тестах, что свидетельствует о лучшей переносимости физических нагрузок на фоне приема триметазидина.

Z. Lei et al. (2012) представили результаты анализа 16 РКИ, в которых приняли участие суммарно 884 пациента с хронической сердечной недостаточностью. При лечении триметазидином наблюдалось достоверное снижение частоты госпитализаций, связанных с заболеванием сердца, увеличение фракции выброса левого желудочка. В исследовании TRIMPOL-I (1999) показано достоверное улучшение клинических показателей (уменьшение частоты приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине), а также увеличение продолжительности пробы с физической нагрузкой в сравнении с исходными данными на фоне приема триметазидина в течение 4 недель. В исследовании TRIMPOL-II (2001) продемонстрирована антиангинальная эффективность препарата у пациентов, резистентных к терапии метапрололом. Назначение триметазидина способствовало улучшению течения заболевания у пациентов с ИБС, которым ранее была проведена баллонная коронарная ангиопластика или аортокоронарное шунтирование. В исследованиях ТРИУМФ и ПРЕМЬЕРА (2003) применение триметазидина в дополнение к традиционной антиангинальной терапии у пациентов с ИБС в течение 3 мес обеспечивало не только уменьшение количества приступов стенокардии, но и достоверное улучшение качества жизни по оценке больных.

Триметазидин — единственный метаболический препарат, который сегодня рекомендован Европейским обществом кардиологов для лечения ИБС.

На отечественном рынке доступен триметазидин пролонгированного действия — препарат Тридуктан МВ (ООО «Фарма Старт», Украина).

С целью оценки клинической эффективности и переносимости Тридуктана МВ проведено исследование КОМФОРТ (2015), включившее пациентов с ИБС. В исследовании приняли участие 421 врач (среди них терапевты и кардиологи) и 41 691 пациент. Из них женщины составили 55,8%, мужчины — 44,2%. Возрастная

структура выборки выглядела так: пациенты в возрасте до 40 лет составили 1,6%; 41-50 лет -7,0%; 51-60 лет -24,6%; 61-70 лет -33,2%; 71-80 лет -25,8%; лица старше 81 года -7,7%.

Исследование проводили с помощью дневникового метода, при этом дневник наблюдения заполнялся врачом. Всем пациентам был назначен препарат Тридуктан МВ в терапевтической дозе, контроль лечения при повторном обращении проводили через 1 мес. Исследуемый препарат назначали в качестве дополнения к стандартной (антиангинальной, гиполипидемической) терапии ИБС в соответствии с клиническим протоколом.

Повторно обратились на прием 35 172 пациента. По результатам анкетирования больных, принимавших Тридуктан МВ, суммарная интегральная оценка удовлетворенностью лечением в целом составила 8,97 балла из 10 возможных. При этом удовлетворенность эффективностью лечения достигала в среднем 8,72; переносимость препарата была оценена в среднем в 8,95 балла; удобство приема препарата оценено в среднем в 8,89 балла. Немаловажным для украинских пациентов является тот факт, что стоимость лечения также получила высокую оценку — 8,31 балла из 10 возможных (рис. 1).



Рис. 1. Оценка удовлетворенности терапией Тридуктаном МВ

Все пациенты, получавшие терапию Тридуктаном МВ, независимо от возраста отмечали явное уменьшение количества приступов стенокардии в течение недели — в среднем удалось достичь снижения частоты приступов с 5,38 до 2,12 в неделю. При этом даже у пациентов старшей возрастной группы (71-80 лет и >81 года) уменьшение частоты приступов было значимым несмотря на то, что в этой категории подбор эффективной антиангинальной терапии всегда затруднен, а ответ на лечение зачастую недостаточен. На фоне терапии Тридуктаном МВ было достигнуто снижение частоты приступов с 5,79 до 2,32 у пациентов в возрасте 71-80 лет и с 5,91 до 2,39 приступа в неделю у пациентов старше 81 года (рис. 2).

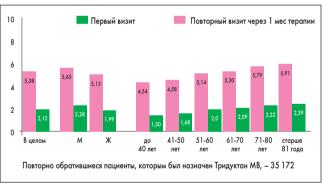


Рис. 2. Результаты терапии Тридуктаном МВ, количество приступов стенокардии в среднем

По результатам терапии за истекший месяц вернуться к приему триметазидина другого производителя согласились бы только 3,4% пациентов, в то время как почти 97% больных предпочли продолжить лечение препаратом Тридуктан МВ.

Таким образом, медикаментозная коррекция ишемического сдвига метаболизма в кардиомиоцитах позволяет достичь явных клинических результатов: уменьшения частоты загрудинных болей, повышения толерантности к физическим нагрузкам, улучшения систолической и диастолической функций левого желудочка. Отечественный препарат триметазидина Тридуктан МВ в клинических исследованиях продемонстрировал высокую клиническую эффективность и хорошую переносимость у более чем 40 тыс. пациентов всех возрастных групп. Применение препарата Тридуктан МВ благодаря его пролонгированному действию позволяет значительно улучшить контроль над симптомами ишемии как в дневное, так и в ночное время, обеспечивая защиту миокарда в ранние утренние часы.

Назначение Тридуктана МВ в реальной клинической практике — это выбор в пользу эффективной и доступной для украинских пациентов метаболической терапии, способствующей повышению качества жизни и улучшению течения стабильной стенокардии.

Подготовила **Мария Маковецкая** 



#### Европейские рекомендации по ведению пациентов с гипертрофической кардиомиопатией: ключевые положения

Продолжение. Начало на стр. 53.

У бессимптомных пациентов с ГКМП и пиковым градиентом выносящего тракта ЛЖ, составляющим <50 мм рт. ст. (в покое или под влиянием провоцирующих факторов), двухмерная и допплеровская эхокардиография на фоне физической нагрузки в положении стоя, сидя или полусидя позволяет диагностировать обструкцию выносящего тракта ЛЖ и митральную недостаточность, индуцированную физической нагрузкой. Целесообразность проведения этого обследования следует рассматривать лишь в том случае, если диагностика обструкции выносящего тракта ЛЖ позволяет корригировать образ жизни больного или назначить ему адекватную лекарственную терапию (Пь. С).

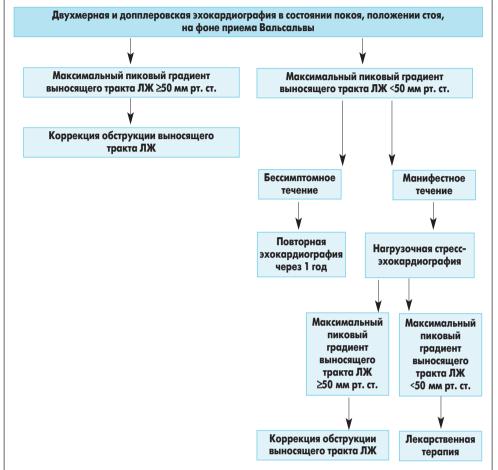


Рис. 1. Лечебно-диагностическая тактика при обструкции выносящего тракта ЛЖ

При небольших отклонениях, выявляемых визуализирующими методами, или при подозрении на возможность апикальной гипертрофии либо аневризмы ЛЖ в качестве альтернативы магнитно-резонансной томографии (MPT) сердца следует рассмотреть целесообразность проведения трансторакальной эхокардиографии с затемнением полости ЛЖ посредством внутривенного введения эхоконтрастных средств (Па, C).

В ряде случаев эхокардиография позволяет установить этиологию концентрической гипертрофии ЛЖ (табл. 5).

Таблица 5. Эхокардиографические признаки, указывающие на этиологию ГКМП (по C. Rapezzi и соавт., 2013, с изменениями)				
Признак	Возможная патология			
Утолщение межпредсердной перегородки	Амилоидоз			
Утолщение предсердно-желудочкового клапана	Амилоидоз, болезнь Андерсона-Фабри			
Утолщение свободной стенки правого желудочка	Амилоидоз, миокардит, болезнь Андерсона-Фабри, синдром Нунан и связанная с ним патология			
Небольшой либо умеренно выраженный перикар- диальный выпот	Амилоидоз, миокардит			
Стекловидный миокард желудочков, по данным двухмерной эхокардиографии	Амилоидоз			
Концентрическая гипертрофия ЛЖ	Болезнь накопления гликогена, болезнь Андерсона-Фабри, мутация гена PRKAG2			
Чрезмерно выраженная концентрическая гипертрофия ЛЖ (толщина стенки ≥30 мм)	Болезнь Данон, болезнь Помпе			
Тотальный гипокинез ЛЖ (±дилатация ЛЖ)	Болезнь митохондрий, TTR-связанный амилоидоз, мутация гена PRKAG2, болезнь Данон, миокардит, далеко зашедшая саркомерная ГКМП, болезнь Андерсона-Фабри			
Обструкция выносящего тракта правого желудочка	Синдром Нунан и связанная с ним патология			

Всем пациентам, которым выполняют септальную алкогольную абляцию, рекомендуется проводить внутрикоронарную контрастную эхокардиографию, которая позволяет убедиться в правильной топике введения алкоголя (I, B).

Больным, которым выполняют септальную миоэктомию, в периоперационном периоде рекомендуется проводить чреспищеводную эхокардиографию. Этот метод позволяет выяснить механизм формирования обструкции выносящего тракта ЛЖ, выбрать хирургическую тактику, оценить послеоперационные осложнения и определить наличие резидуальной обструкции (I, C).

Целесообразность выполнения чреспищеводной эхокардиографии следует рассмотреть при неясном механизме обструкции выносящего тракта ЛЖ; для оценки состояния митрального клапана перед иссечением перегородки; если подозревают возникновение тяжелой митральной недостаточности, обусловленной патологией самого клапана (Па, C).

Целесообразность выполнения чреспищеводной эхокардиографии с внутрикоронарным контрастированием артерии, прободающей межжелудочковую перегородку, следует рассмотреть у пациентов, которым собираются проводить септальную алкогольную абляцию, если трансторакальное окно не обеспечивает надлежащей визуализации эхоконтрастных структур миокарда (Па, C).

#### МРТ сердца

Рекомендуется, чтобы проводили MPT сердца и интерпретировали полученные результаты специалисты в области визуализации и диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы (I, C).

В отсутствие противопоказаний MPT сердца с поздним гадолиниевым усилением рекомендуется проводить для подтверждения диагноза при подозрении на  $\Gamma$ KM $\Pi$  у больных с неадекватным эхокардиографическим окном (I, B).

Если противопоказаний нет, целесообразность проведения МРТ сердца с поздним гадолиниевым усилением следует рассмотреть у пациентов с полностью обоснованным диагнозом ГКМП для оценки анатомических особенностей сердца, функции ЛЖ, наличия и выраженности миокардиального фиброза (Па, В).

Уместность проведения МРТ сердца с поздним гадолиниевым усилением следует рассмотреть у больных с полозрением на амилоилоз сердца (Па. С).

Целесообразность проведения МРТ сердца с поздним гадолиниевым усилением допустимо рассмотреть у пациентов, которым планируют выполнить септальную алкогольную абляцию или миоэктомию, для оценки выраженности и локализации гипертрофии и фиброза миокарда (IIb, C).

#### Ядерная сцинтиграфия

Целесообразность проведения костной сцинтиграфии (в частности, с 99mTc-3,3-дифосфоно-1,2-пропано-ди-карбоксиловой кислотой) следует рассмотреть у пациентов с жалобами, физикальной симптоматикой и данными неинвазивного обследования, указывающими на возможность TTR-амилоидоза (Па, В).

Целесообразность проведения компьютерной томографии сердца следует рассмотреть у пациентов с неинформативными результатами эхокардиографии и наличием противопоказаний к MPT сердца (Па, C).

#### Лабораторное обследование

Лабораторные методы, которые могут быть использованы у пациентов с  $\Gamma$ КМП либо подозрением на это заболевание, приведены в таблице 6.

Таблица 6. Лабој	раторные методы, рекомендуемые при ГКМП			
Лабораторный показатель	Комментарий			
Гемоглобин	• Анемия провоцирует появление боли в грудной клетке и одышки. Анемию следует исключать во всех случаях, когда наблюдается отрицательная динамика этих жалоб			
Функция почек	• Может снижаться у пациентов с тяжелой дисфункцией ЛЖ • Снижение скорости клубочковой фильтрации и появление протеинурии могут наблюдаться при амилоидозе, болезни Андерсона-Фабри и патологии митохондриальной ДНК			
Печеночные трансаминазы	• Могут повышаться при митохондриальной болезни, болезни Данона, нарушениях $eta$ -окисления			
Креатинфосфокиназа	• Повышается при метаболических расстройствах (болезни Данон, митохондриальной болезни)			
Плазменная/лейкоцитарная α-галактозидаза A (у мужчин в возрасте >30 лет)	• Низкий уровень (<10% от нормальных значений) характерен для мужчин, страдающих болезнью Андерсона-Фабри (при некоторых генетических вариантах, например D313Y, отмечается псевдодефицит) • У больных женщин часто наблюдается нормальный уровень, поэтому при подозрении на данную патологию необходимо проведение генетического обследования			
Свободная легкая цепь сывороточ- ного иммуноглобулина, сывороточ- ная и мочевая иммунофиксация, электрофорез мочи	• Целесообразность выполнения этих диагностических методов следует рассмотреть, если у пациента, по данным расспроса и неинвазивного обследования, может быть заподозрен амило- идоз. Обычно диагноз требует гистологической верификации			
Глюкоза натощак	• Может быть повышена при некоторых вариантах патологии митохондриальной ДНК • Может быть снижена при нарушениях метаболизма жирных кислот и карнитина			
Мозговой натрийуретический пептид, его N-концевой предшест- венник и тропонин T	• Увеличение ассоциируется с более высоким риском сердечно- сосудистых событий, сердечной недостаточности и смерти			
Тиреоидные гормоны	• Нужно исследовать с диагностической целью, а также для мониторирования функции щитовидной железы у пациентов, получающих амиодарон (каждые 6 мес)			
Плазменный лактат	• Увеличен у некоторых пациентов с митохондриальной болезнью			

#### Эндомиокардиальная биопсия

Целесообразность выполнения эндомиокардиальной биопсии может быть рассмотрена, если результаты других клинических методов указывают на миокардиальные инфильтрацию или отложения, наличие которых нельзя подтвердить иным образом (IIb, C).

#### Генетическое обследование и семейный скрининг

#### Консультирование и обследование пробандов

Консультация генетика рекомендована всем пациентам с ГКМП, если заболевание не может быть объяснено воздействием только негенетических факторов. Необходимость консультации не зависит от того, будет ли выполняться клиническое либо генетическое обследование среди членов семьи больного (I, B).

Генетическую консультацию должны проводить профессионалы совместно со специалистами другого профиля (IIa, C).

Генетическое обследование рекомендуется проводить у пациента с определенным диагнозом ГКМП, если аналогичное обследование выполняется у родственников больного (I, B).

Рекомендуется проводить обследование в сертифицированных диагностических лабораториях, сотрудники которых обладают навыками, необходимыми для распознавания мутаций, обусловливающих ГКМП (I, C). www.health-ua.com КАРДІОЛОГІЯ • РЕКОМЕНДАЦІЇ

Генетическое обследование рекомендуется проводить для подтверждения диагноза у пациентов с жалобами и физикальными признаками, указывающими на возможное наличие специфических причин ГКМП (I, B).

У больных с пограничным диагнозом ГКМП генетическое обследование нужно выполнять только после детальной оценки специалистами различного профиля (Па, С). При этом пограничный диагноз ГКМП констатируют, если у взрослого пациента толщина стенки ЛЖ составляет 12-13 мм, а также у лиц с более выраженной гипертрофией ЛЖ при артериальной гипертензии, занятиях атлетическими видами спорта, с клапанными пороками сердца.

Необходимость проведения посмертного генетического анализа сохраненных тканей или ДНК следует рассмотреть у умершего с морфологически верифицированной ГКМП, чтобы обосновать необходимость широкого генетического скрининга среди родственников данного пациента (Па, С).

#### Генетический и клинический скрининг у родственников больных ГКМП

У взрослых лиц, которые приходятся близкими родственниками пациентам с мутацией, верифицированной как причина ГКМП, рекомендуется после предварительной консультации выполнять каскадный генетический скрининг (I, B).

Близких родственников больных ГКМП, которые имеют такую же, как и у пробанда, мутацию, верифицированную в качестве причины заболевания, рекомендуется обследовать (ЭКГ, эхокардиография) и оставлять под длительным наблюдением (I, C). Под пробандом обычно понимают того члена семьи, у которого первым было диагностировано заболевание.

Близких родственников пациентов с ГКМП, которые не имеют такой же, как у пробанда, мутации, верифицированной в качестве причины заболевания, не обязательно оставлять под последующим наблюдением. В то же время при возникновении жалоб или появлении новых клинически значимых событий в семье нужно советовать проводить у родственников повторное обследование (Па, В).

Если четко обозначенная генетическая мутация у пробанда не выявлена либо соответствующее генетическое тестирование не проводилось, у близких родственников следует рассмотреть целесообразность проведения ЭКГ и эхокардиографии с их повторным выполнением через каждые 2-5 лет (или 1 раз в 6-12 мес при наличии недиагностированных отклонений) (Па, С).

Скрининговая тактика у пробандов и их близких родственников представлена на рисунке 2.

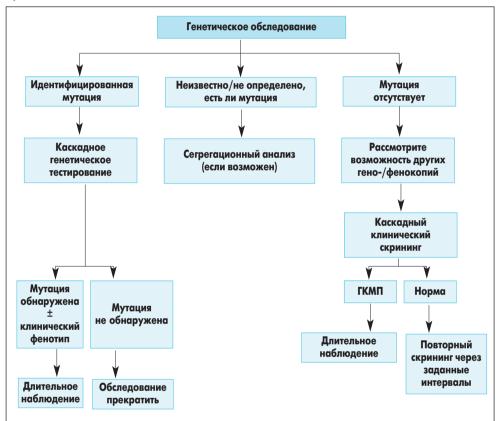


Рис. 2. Схема клинико-генетического скрининга пробанда и его ближайших родственников

#### Генетический и клинический скрининг у детей

У детей пациентов с мутацией, верифицированной как причина ГКМП, следует рассмотреть целесообразность проведения генетического обследования (после предварительной семейной консультации) в том случае, если ребенок достиг возраста ≥10 лет. Такое тестирование должно проводиться в соответствии с международными рекомендациями по генетическому обследованию детей (Па, C).

Если у ребенка в возрасте >10 лет, который является близким родственником пациента с ГКМП, генетический статус неизвестен, следует обсудить целесообразность проведения клинического обследования (ЭКГ, эхокардиография) с периодичностью 1 раз в 1-2 года в возрасте от 10 до 20 лет, а затем с периодичностью 1 раз в 2-5 лет (IIa, C).

Если есть разрешение, данное родителями или прочими законными представителями ребенка, ему можно выполнить ЭКГ и эхокардиографию, результаты которых (перед генетической консультацией или вместо нее) должны оценивать квалифицированные врачи. При этом главный приоритет — соблюдение интересов ребенка (Пb, C).

Можно рассмотреть целесообразность проведения клинического или генетического обследования детей в возрасте <10 лет, которые приходятся близкими родственниками пациента, обладающего следующими особенностями: отягощенным семейным анамнезом, либо ранней манифестацией заболевания, либо наличием в детском возрасте кардиологических жалоб, либо отчетливой зависимостью симптоматики от физической активности (IIb, C).

#### Наблюдение за носителями мутаций, которые фенотипически не реализовались

Носителю установленной мутации, у которого отсутствуют клинические признаки заболевания, занятия спортом могут быть разрешены после того, как будут проанализированы характер мутации, вид спорта, а также результаты планового и повторных обследований сердечно-сосудистой системы (IIb, C).

Сокращенный перевод с англ. Глеба Данина





3 повагою, голова Українського товариства терапевтів.

д.м.н., професор В.Г. Пєрєдєрій



# Небіволол САНДОЗ®

(небіволол)





Відпускається за рецептом, Інформація для спеціалістів охорони здоров'я, Лікарські засоби мають побічні реакції,

Для докладної інформації дивись інструкцію для медичного застосування препарату, Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за адресою/ телефоном;

0368<mark>0, Київ, вул.</mark> Амосова, 12, (**044) 4**95-28-66, www.sandoz.ua UA/12448/01/01



www.health-ua.com КАРДІОЛОГІЯ • ОГЛЯД

# Небиволол в терапии пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска с сопутствующими заболеваниями

Более 50 лет β-адреноблокаторы занимают ведущие позиции в терапии пациентов с сердечно-сосудистой патологией, включая артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца, нарушения ритма сердца и хроническую сердечную недостаточность (ХСН). В настоящее время одной из актуальных проблем кардиологии является рациональное применение β-адреноблокаторов в комплексной терапии пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска с сопутствующими заболеваниями. При выборе тех или иных препаратов для конкретного больного приходится учитывать особенности клинической симптоматики, наличие сопутствующих заболеваний и другие индивидуальные характеристики пациента. Немаловажна и финансовая сторона вопроса, поскольку лекарственные средства, входящие в специфические схемы терапии, в которых нуждаются такие пациенты, зачастую являются очень дорогостоящими. Таким образом, оптимальный выбор препаратов и их сочетаний для пациентов с высоким кардиоваскулярным риском в большинстве случаев представляет собой сложную задачу. Решение этой задачи может быть достигнуто при помощи небиволола – высокоселективного и в то же время доступного β-адреноблокатора с хорошим профилем переносимости.

Значительное влияние на прогноз болезни, развитие/отсутствие возможных осложнений, будущее самочувствие кардиологического пациента оказывает профиль его риска, под которым подразумевается прежде всего наличие поражения органов-мишеней и сопутствующих заболеваний. Факторами кардиоваскулярного риска могут быть перенесенный инфаркт миокарда, инсульт, стенокардия, сердечная недостаточность, транзиторные нарушения мозгового кровообращения, заболевания периферических артерий, т.е. любые проявления атеросклероза или имевшиеся у данного пашиента ранее осложнения АГ. Наличие сахарного диабета (СД) также отягощает прогноз и усложняет выбор терапии, пациенты с диабетом всегда имеют высокий или очень высокий риск сердечно-сосулистых осложнений, лаже при умеренном повышении уровня артериального давления (АД). Наличие факторов риска кардиоваскулярных заболеваний, известных как Фрамингемские критерии (пожилой возраст. курение, лислипилемия, отягошенная наследственность, абдоминальное ожирение), также отягощает прогноз и усложняет выбор оптимального β-адреноблокатора. Кроме того, наличие у пациента такого коморбидного состояния, как хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), значительно сужает круг используемых препаратов, поскольку неселективные блокаторы β-адренорецепторов могут вызывать обструкцию дыхательных путей. Группы пациентов с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском и наличием сопутствующих заболеваний нуждаются в специфическом подходе к выбору оптимального β-адреноблокатора, что может потребовать значительных финансовых затрат. К сожалению, в такой ситуации перед врачом и пациентом часто стоит сложный выбор между очень дорогостоящей и более дешевой, но недостаточно эффективной и безопасной терапией.

Появление селективных и высокоселективных β-адреноблокаторов значительно расширило возможности этой группы препаратов в лечении пациентов с сопутствующими заболеваниями и снизило риск развития ряда нежелательных эффектов, в частности бронхоспазма и увеличения периферического сосудистого сопротивления. Особый интерес среди препаратов группы β-адреноблокаторов представляет небиволол. Он является селективным блокатором  $\beta_1$ -адренорецепторов (показатель селективности составляет 40,7). При применении в терапевтических дозах данное лекарственное средство не влияет на α-адренорецепторы и не проявляет симпатомиметической активности. Вазодилататорный эффект небиволола реализуется посредством взаимодействия с эндотелиальным метаболическим путем L-аргинин/NO. Экспериментальные исследования, а также клинические испытания показали, что этот препарат индуцирует экспрессию NO-синтазы, а это, в свою очередь, приводит к продукции и высвобождению NO. Кроме того, дополнительное антиоксидантное действие, которым облалает небиволол, способствует уменьшению распада NO и закономерному повышению его биодоступности. Клеточные механизмы повышения биодоступности NO при приеме В-адреноблокаторов к настоящему времени не достаточно изучены и, согласно предложенным гипотезам, могут включать такие механизмы, как агонистическое воздействие на  $\beta_2$ -адренорецепторы,  $\beta_3$ -адренорецепторы, 5-HT1a-серотониновые рецепторы или взаимодействие с медиаторами эстрогеновых рецепторов. Важнейшей характеристикой небиволола, определяющей его благоприятное влияние на течение многих заболеваний, в том числе на прогрессирование XCH, является способность модулировать функцию сосудистого эндотелия.

Таким образом, небиволол обладает рядом преимуществ перед другими β-блокаторами, что значительно расширяет возможности его применения у пациентов с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском и сопутствующими заболеваниями. Основными преимуществами небиволола по сравнению с препаратами-аналогами являются:

• вазодилатационный эффект (W. McNeely et al., 1999; K. Anderson, 2003; Cosentino et al., 2003; A. Kuroedov et al., 2004; M.D. Moen et al., 2006);

• антиоксидантные свойства (Pasini et al., 2005);

• нейтральное или положительное влияние на углеводный и липидный обмен (Р.И. Усманов и соавт., 2000; Poirier et al., 2001):

• отсутствие негативного воздействия на эректильную функцию, свойственного другим β-блокаторам (Doumas et al., 2010; A.3. Акбаров и соавт., 2010).

#### Небиволол у пациентов с СД и метаболическим синдромом

Возможность применения небиволола у больных СД 2 типа требует отдельного рассмотрения. У большинства таких пациентов наблюдается АГ, они составляют категорию высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, и целью их лечения является не только лостижение оптимального контроля АД, но и предотвращение развития тяжелых осложнений со стороны почек, сосудов и сердца. Длительное время применение β-блокаторов у больных СД было ограничено вследствие их неблагоприятного влияния на углеводный и липидный обмен. Высокоселективные βблокаторы третьего поколения, к которым относится небиволол, способны блокировать только β<sub>1</sub>-адренорецепторы и не проявлять антагонизма в отношении β2-адренорецепторов в поджелудочной железе; ранее блокада этих рецепторов при использовании недостаточно селективных β-блокаторов приводила к замедлению высвобождения инсулина и усугублению гипергликемии. При изучении патогенеза АГ у больных СД установлена важная роль дисфункции эндотелия в нарушении тонуса сосудов и развитии последующих атеросклеротических сосудистых изменений и связанных с ними осложнений. Наличие у небиволола дополнительных уникальных вазодилатирующих свойств и его ангиопротекторная активность обосновывают возможность применения препарата у кардиологических пациентов с СД. Кроме того, небиволол проявляет метаболическую нейтральность и не оказывает негативного влияния на углеводный и липидный обмен.

Продемонстрирована высокая антиги-пертензивная эффективность небиволола

у больных СД 2 типа в средней дозе 5 мг как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Примечательно, что применение небиволола позволило адекватно контролировать АД даже в случаях рефрактерности к предшествующей антигипертензивной терапии. В результате приема небиволола улучшился профиль глюкозы, а также достоверно снизился уровень общего холестерина в крови (L.M. Van Bortel, 2010).

Веским преимуществом использования небиволола у больных СД служит и отсутствие у данного лекарственного средства отрицательного воздействия на углеводный и липидный обмен - его влияние классифишируют как нейтральное или положительное. Анализ исследования SENIORS, в котором сравнивались эффекты небиволола и плацебо (длительность приема -36 мес) у 2128 участников в возрасте старше 70 лет с диагностированной сердечной недостаточностью, показал отсутствие увеличения количества новых случаев СД, и даже отмечено уменьшение заболеваемости последним, которое, однако, не достигло уровня статистической значимости. Также не зафиксирована тенденция к изменению массы тела как у пациентов с СН, так и у участников, не страдающих данной патологией.

В работе Rizos и соавт. (2003) проводилась оценка изменения липидного профиля на фоне лечения атенололом и небивололом со статинами и без таковых. Атенолол обусловил повышение содержания триглицеридов в сыворотке крови на 16%, аполипопротеина А — на 30%, тогда как терапия небивололом, напротив, снижала данный параметр и способствовала увеличению концентрации ЛПВП, тогда как уровень глюкозы в плазме оставался стабильным. У пациентов с гиперлипидемией и нарушением толерантности к глюкозе назначение небиволола может быть предпочтительным. Сходные данные получены и в ряде других исследований.

#### Небиволол у пациентов с ХОЗЛ

В отличие от неселективных блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов, которые могут вызывать обструкцию дыхательных путей вследствие антагонистической активности по отношению к  $\beta_2$ -адренорецепторам, небиволол не влияет на проходимость дыхательных путей у пациентов с АГ и бронхиальной астмой или XO3Л. У больных АГ спустя 12 нед приема небиволола пиковая скорость выдоха достоверно повышалась в сравнении с исходными значениями (458,9 vs 448,9 л/мин; p<0,01) (М. D. Moen and A. J. Wagstaff., 2006).

Присоединение небиволола к базисной терапии пациентов с гемодинамически стабильной ХСН, систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и сопутствующим ХОЗЛ І-ІІ степени и дальнейший его прием в течение 3 мес сопровождались достоверным увеличением показателей фракции выброса ЛЖ и дистанции 6-минутной ходьбы. Улучшение результатов 6-минутного теста, являющегося интегральным показателем физического состояния пациентов как с ХСН, так и ХОЗЛ, представляется объективным доказательством отсутствия негативного влияния небиволола на клиническое течение ХОЗЛ. Продолжительная терапия небивололом у пациентов

с ХСН, сочетающейся с ХОЗЛ І-ІІ степени, в поддерживающей суточной дозе 7,3±0,43 мг не сопровождалась ухудшением функции внешнего дыхания, чему сопутствовало отсутствие значимой корреляционной зависимости между поддерживающей суточной дозой небиволола и величиной показателя ОФВ<sub>1</sub>, отражающего выраженность бронхообструктивных нарушений. На фоне приема препарата не было отмечено усугубления клинических проявлений ХОЗЛ либо СН, а также появления клинических признаков ухудшения периферического кровотока (Л.Г. Воронков и соавт., 2010).

#### Фармакоэкономические аспекты

В 2005 г. Kaltwasser оценил экономические преимущества эффективной антигипертензивной терапии небивололом, основываясь на данных постмаркетингового наблюдательного испытания, выполненного в Германии в учреждениях системы здравоохранения (8682 пациента с умеренной АГ). Антигипертензивная эффективность 6-недельной терапии небивололом была экстраполирована на 10-летний период в аспекте уменьшения сердечно-сосудистого риска. На основании данных показателей (учитывались стоимость медицинского обслуживания и инвазивных кардиоваскулярных методик) выявлено уменьшение лиастолического АЛ на 13,7 мм рт. ст., частота ответа на терапию (уровень диастолического АД <90 мм рт. ст.) составляла 70%, уровень систолического АД снизился на 25,1 мм рт. ст. В соответствии с Фрамингемской шкалой это позволило избежать 313 летальных исходов, 94 случаев развития ишемической болезни сердца, 150 инсультов. Уменьшение количества кардиоваскулярных событий среди включенных в испытание участников на 244 ассоциировалось с экономией от 250 тыс. до 2,5 млн евро и варьировало в зависимости от особенностей системы здравоохранения и стоимости необходимых медицинских вмешательств.

Важно также отметить, что в настоящее время на рынке Украины небиволол представлен в виде доступного генерического препарата производства компании «Сандоз». Стоимость лекарственного средства Небиволол Сандоз значительно ниже по сравнению с таковой оригинального препарата, что позволяет сократить затраты на терапию почти вдвое. Наличие на фармацевтическом рынке Небиволола Сандоз, соответствующего международным нормам безопасности и стандартам качества и имеющего при этом доступную стоимость, значительно расширяет терапевтические возможности.

#### Выводы

Небиволол имеет ряд существенных преимуществ перед другими препаратами группы β-адреноблокаторов — это прежде всего вазодилатирующие свойства небиволола, способность стимулировать синтез NO и удобный фармакокинетический профиль. Все это создает предпосылки для высокой эффективности препарата, его хорошей переносимости и высокой приверженности больных к лечению небивололом. Наиболее интересными эффектами препарата являются способность влиять на функцию эндотелия, усиливать синтез NO, что создает условия для органопротекции. Следует отметить обоснованность применения небиволола у пациентов старших возрастных групп, с ХСН, метаболическими нарушениями, СД и ХОЗЛ. Не менее важным преимуществом препарата является его доступная стоимость. С учетом всех вышеперечисленных аспектов данный препарат можно считать оптимальным β-адреноблокатором для терапии пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска с сопутству-

Подготовил **Игорь Кравченко** 



В.И. Волков, д.м.н., профессор, В.И. Строна, О.Е. Запровальная, Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины, г. Харьков

# Ацетилсалициловая кислота в профилактике атеротромбоза

Признание атеротромбоза основой патогенеза большинства сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), новое понимание значения молекулярных механизмов тромбообразования в возникновении сосудистых катастроф обусловили важную роль антитромбоцитарных препаратов в лечении кардиоваскулярной патологии. Несмотря на разработку новых антиагрегантных препаратов, до настоящего времени наиболее распространенным лекарственным средством для профилактики тромбозов остается ацетилсалициловая кислота (АСК). Благодаря высокой эффективности и доступности АСК является одним из самых популярных препаратов. Применение АСК как антиагрегантного средства включено в рекомендации большинства профессиональных сообществ кардиологов, неврологов и врачей других специальностей. Эти рекомендации основаны на результатах большого количества рандомизированных исследований.

В многочисленных плацебо-контролируемых испытаниях наиболее убедительные доказательства эффективности АСК получены для вторичной профилактики атеротромботических событий.

АСК имеет наибольшую доказательную базу в отношении эффективности вторичной сердечно-сосудистой (СС) профилактики среди всех антитромбоцитарных препаратов, и ее применение в дозе 75-150 мг способствует существенному снижению риска развития повторных СС-событий в целом на 25%, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) – на 30%, нефатального инсульта - на 25%, СС-смертности – на 17%. Новые данные относительно эффективности и безопасности использования АСК с целью вторичной профилактики атеротромботических событий получены в ходе метаанализа (Antithrombotic Trialists' Collaboration), включившего 16 клинических исследований с участием 17 тыс. больных высокого риска возникновения СС-осложнений. Результаты метаанализа убедительно подтвердили высокую эффективность АСК в профилактике атеротромбоза. В частности, прием АСК обеспечивал абсолютное снижение риска развития сосудистых осложнений примерно на 20% при отсутствии достоверного увеличения частоты возникновения геморрагического инсульта.

Данные, полученные в ходе метаанализов и клинических исследований, позволили прийти к выводу, что оптимальная доза АСК для длительной профилактики СС-осложнений у пациентов группы высокого риска варьирует в пределах 75-150 мг/сут.

Доказательная база АСК включает исследования с участием пациентов с нестабильной стенокардией (уменьшение риска смерти и развития ИМ более чем на 50%), с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST, подвергнутых коронарному шунтированию (снижение частоты тромбоза шунтов на 50%) и коронарной ангиопластике (снижение риска развития серьезных СС-осложнений на 53%), со стабильной стенокардией (снижение риска на 33%), с артериальной гипертензией (АГ) и высоким СС-риском.

В соответствии с рекомендациями Европейского общества гипертензии/Европейского кардиологического общества (ESH/ESC) 2013 г. по лечению АГ больным с контролируемой АГ, ранее перенесшим СС-события, также следует назначать антитромбоцитарные препараты, в частности низкие дозы АСК.

За последние годы появились убедительные клинические данные относительно пользы применения АСК у пациентов с атеросклерозом церебральных артерий. По результатам метаанализа, объединившего данные 21 исследования по изучению подходов к вторичной профилактике инсульта и преходящих нарушений мозгового кровообращения, снижение риска повторных сосудистых событий на фоне терапии антиагрегантами составило 22%.

Зарегистрировано снижение риска развития ишемического инсульта на 6,9 случая на 1 тыс. леченых пациентов, что свидетельствует о высокой эффективности использования АСК у этой категории больных.

Объединенный анализ ряда исследований продемонстрировал, что немедленное назначение АСК пациентам с острым ишемическим инсультом позволяет предотвратить 9 случаев повторного инсульта и смерти в течение первого месяца лечения и 13 случаев смерти и стойкой инвалидности в последующие 6 мес на 1 тыс. пролеченных больных.

В настоящее время не вызывает сомнений целесообразность применения АСК для профилактики СС-осложнений у пациентов высокого риска, в первую очередь – с мультифокальными проявлениями атеросклероза. Метаанализ 42 исследований, включивших более 9 тыс. больных с атеросклерозом периферических артерий нижних конечностей, показал, что назначение антитромбоцитарной терапии способствует снижению суммарного риска развития сосудистых событий на 23% (p= 0,004), причем независимо от выбранной тактики лечения - консервативной или хирургической (сосудистое шунтирование или эндоваскулярное вмешательство).

Кроме того, на основании результатов ряда метаанализов установлена целесообразность применения АСК у пациентов с фибрилляцией предсердий, заболеваниями периферических артерий (стенозом сонных артерий) и терминальной стадией хронической почечной недостаточности.

Снижение риска возникновения сосудистых событий на фоне применения АСК в исследованиях, посвященных первичной профилактике, составило 12% (p=0,0001) и достигалось в основном за счет уменьшения частоты основных коронарных событий (все случаи ИМ, смерть от коронарных причин, внезапная смерть).

Эффективность АСК для первичной профилактики СС-осложнений у женщин была оценена в крупном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Women's Health Study, включившем почти 40 тыс. пациенток старше 45 лет без признаков ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярной болезни, злокачественных новообразований (исключая рак кожи) и любых других серьезных хронических заболеваний.

В этом исследовании показано снижение частоты возникновения инсульта на 17% (p=0,04) за счет снижения риска развития ишемического инсульта на 24% (p=0,009).

Результаты метаанализа, проведенного в 2006 г. с целью определения влияния половой принадлежности на эффективность и безопасность применения АСК для первичной профилактики СС-осложнений, продемонстрировали, что при использовании АСК удается предотвратить

примерно 8 случаев ИМ на каждые 1 тыс. мужчин и примерно 2 ишемических инсульта на каждые 1 тыс. женщин. Уровень сердечно-сосудистой и общей смертности в группах вмешательства и сравнения не различался как у мужчин, так и у женщин. Учитывая полученные данные об отсутствии эффекта от терапии АСК у женщин в отношении первичной профилактики ИМ, назначение АСК пациенткам в возрасте 55-79 лет может рассматриваться в контексте снижения риска развития ишемического инсульта.

В соответствии с рекомендациями ESH/ESC 2013 г. беременным женщинам с высоким риском возникновения преэклампсии (АГ во время предыдущей беременности, хроническая болезнь почек, аутоиммунные заболевания по типу системной красной волчанки или антифосфолипидного синдрома, сахарный диабет (СД) 1 или 2 типа, хроническая АГ) или с более чем одним фактором умеренного риска развития преэклампсии (первая беременность, возраст старше 40 лет, интервал между беременностями более 10 лет, индекс массы тела >35 кг/м<sup>2</sup> при первом визите, семейный анамнез преэклампсии и многочисленные беременности) рекомендуется прием АСК по 75 мг/сут начиная с 12-й недели беременности и до родов, при условии низкого риска возникновения желудочно-кишечных кровоте-

Согласно обновленным рекомендациям Американской комиссии по разработке превентивных мероприятий кандидатами для проведения первичной профилактики атеротромбоза с помощью АСК являются пациенты старше 50 лет с наличием нескольких факторов риска развития ИБС (гиперхолестеринемия, СД, курению АГ)

На основании данных анализа проведенных исследований были разработаны основные принципы назначения АСК при первичной профилактике.

- 1. Прием ACK 1 раз в сутки в клинических случаях, в которых профилактика антитромбоцитарными средствами имеет благоприятное соотношение «польза/риск».
- 2. Использование наиболее низкой среди доз АСК, эффективность которых была продемонстрирована при конкретном клиническом состоянии с учетом токсичности для желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и приверженности больных к лечению
- 3. Применение суточных доз АСК в диапазоне 75-100 мг для длительной профилактики серьезных сосудистых событий у пациентов высокого риска (≥3% в год).

Одно из последних обновлений в отношении первичной профилактики ССЗ касается больных СД. В 2010 г. Американской диабетической ассоциацией (American Diabetes Association), Американской сердечной ассоциацией (American Heart Association) и Американской коллегией кардиологов (American College of

Cardiology) были опубликованы новое научное положение и консенсус экспертов, более жестко регламентирующие применение АСК у лиц с СД.

В настоящее время прием АСК в дозах 75-162 мг/сут с целью первичной профилактики СС-осложнений у больных СД показан только в случаях, если десятилетний риск развития таких осложнений превышает 10%: мужчинам старше 50 лет и женщинам старше 60 лет, имеющим не менее одного дополнительного сердечнососудистого фактора риска, при отсутствии повышенного риска возникновения кровотечений (наличие в анамнезе желулочно-кишечного кровотечения либо язвенной болезни ЖКТ, либо сопутствующего приема лекарственных средств, повышающих риск развития кровотечений нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), варфарина и т.д.).

Для больных СД с промежуточным риском (5-10% за 10 лет) могут быть рекомендованы низкие дозы АСК. К этой категории относятся молодые пациенты с одним и более факторами риска или больные старшего возраста без дополнительных факторов риска. Перечисленных показаний и противопоказаний в большинстве случаев в реальной клинической практике вполне достаточно для принятия решения о профилактическом применении (либо отказе от применения) АСК при СД.

2 мая 2014 года Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) разместило на своем официальном сайте информацию о возможных изменениях показаний к назначению АСК, из которых может быть исключен такой пункт, как первичная профилактика инсульта и ИМ. В то же время подчеркивается, что польза от применения АСК как препарата для вторичной профилактики у больных с ССЗ перевешивает возможный риск развития кровотечений.

Особый интерес представляют плейотропные эффекты АСК.

По результатам Health Professionals Follow-up Study, в США у 47 900 мужчин, принимающих АСК, наблюдалось снижение риска развития колоректального рака (32%). Аналогичные результаты получены в исследовании Cancer Prevention Study с участием 662 424 пациентов, регулярно принимающих АСК. В этом исследовании отмечено снижение риска смерти от колоректального рака у 40% мужчин и 42% женщин.

Таким образом, АСК остается препаратом, наиболее часто и широко применяющимися для первичной и вторичной профилактики СС-событий и смертности у пациентов с ИБС и цереброваскулярной болезнью.

В то же время, несмотря на имеющиеся доказательства эффективности низких доз АСК в профилактике ССЗ и его включение в многочисленные клинические руководства ряда стран мира, АСК в клинической практике используется реже, чем этого можно было бы ожидать. Причины неоптимального профилактического применения АСК многофакторны и включают: недостаточные знания врачами клинических рекомендаций, ошибочное мнение о том, что длительное применение АСК сопряжено с риском, потенциально равным пользе, недостаток времени у врачей для проведения полноценной оценки риска развития ССЗ, сомнения в отношении сохранения приверженности пациентов к длительному приему препарата.

Часто врачу приходится решать проблему эффективного и безопасного длительного применения антиагрегантов. Грань между риском развития ишемических событий и геморрагических осложнений зачастую слишком тонка. Кроме того, постоянный прием антитромбоцитарных препаратов может осложнить проведение



хирургических вмешательств и инвазивных процедур. В связи с этим все чаще возникает вопрос: чего же больше от применения АСК — риска или пользы? На этот вопрос авторы исследований отвечают по-разному, но большинство из них убеждены в том, что польза от применения АСК превышает возможные риски, особенно когда речь идет о вторичной СС-профилактике.

Основной клинической проблемой при использовании АСК, помимо риска развития кровотечений (особенно у пожилых пациентов), являются осложнения со стороны ЖКТ в виде диспепсических расстройств и эрозивно-язвенного гастрита. Однако, по данным медицинских исследований, тяжелые поражения верхних отделов ЖКТ при приеме АСК встречаются относительно редко. Так, эрозии и язвы желудка наблюдаются в 0,8-2,6% случаев, а массивные желудочно-кишечные кровотечения возникают менее чем у 1% пациентов, принимающих этот препарат. В большинстве случаев причиной отмены АСК являются проявления синдрома желудочной диспепсии – дискомфорт в эпигастрии, тошнота, рвота, изжога. Развитие эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки может наблюдаться даже при использовании низких доз АСК (75 мг/сут).

При появлении диспепсических явлений на фоне применения АСК необходимо решить вопрос о возможности отказа от приема препарата или выбрать способ протекции слизистой оболочки ЖКТ. Полное прекращение приема АСК само по себе не приводит к заживлению повреждений, вызванных НПВП-гастропатиля

Защитить пациента, имеющего показания к назначению АСК, от развития осложнений, ассоциирующихся с данным видом лечения, можно несколькими способами:

- применение АСК в минимальной доказанно эффективной дозировке;
- проведение эндоскопического контроля состояния ЖКТ;
- назначение гастропротекторной терапии у пациентов, имеющих повышенный риск развития желудочно-кишечных осложнений:
- проведение теста на наличие H. pylori у всех пациентов с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе и особенно такими осложнениями, как кровотечение или перфорация. В случае положительных результатов теста необходимо назначение терапии, направленной на эрадикацию возбудителя. Считается, что после эрадикации H. pylori частота развития кровотечений на фоне терапии антиагрегантами у больных с язвенным анамнезом не отличается от таковой у пациентов без него.

Сегодня усилия фармакологов направлены на создание препаратов АСК, в минимальной степени воздействующих на слизистую оболочку желудка.

Первыми такими средствами стали препараты, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, устойчивой к воздействию желудочного сока. Благодаря такому покрытию АСК всасывается в тонком кишечнике, а не в желудке, не раздражая слизистую последнего.

Однако кишечнорастворимая оболочка в значительной степени замедляет всасывание АСК и снижает ее биодоступность. Поэтому данная форма АСК не рекомендуется для применения в экстренной кардиологии (при ОКС, приступе стенокардии). Не следует забывать и о том, что после всасывания АСК ингибирует циклооксигеназу-1 во всех органах и тканях (т.е. и в слизистой оболочке желудка). Поэтому не удивительно, что диспепсические явления даже на фоне приема препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, возникают существенно чаще, чем у пациентов, принимавших плацебо (хотя и

несколько реже, чем при использовании «обычной» АСК), а риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ является одинаковым для любых лекарственных форм АСК.

Еще одним способом, призванным уменьшить гастротоксичность, является комбинирование АСК с невсасывающимися антацидами.

Перспективным в этом отношении препаратом является Магникор, выпускаемый в виде покрытых пленочной оболочкой таблеток, содержащих 75 мг АСК и 15,2 мг неабсорбируемого антацида — гидроксида магния.

Невсасывающиеся антациды являются одними из наиболее часто назначаемых препаратов в гастроэнтерологической практике при лечении заболеваний желудка, в том числе язвенной болезни. Свой положительный эффект они реализуют через абсорбцию соляной кислоты в желудке. Кроме того, невсасывающиеся антациды обладают и рядом других преимуществ: снижают протеолитическую активность желудочного секрета (адсорбируют пепсин, уменьшают его активность вследствие повышения рН среды), обладают обволакивающими свойствами, связывают лизолецитин и желчные кислоты, оказывающие неблагоприятное воздействие на слизистую оболочку ЖКТ. Гидроксид магния также обладает выраженными антацидными свойствами, не вызывает вторичной гиперсекреции желудочного сока, характеризуется быстрым наступлением эффекта.

Кроме того, существуют данные о том, что рассматриваемый антацид оказывает непосредственное цитопротекторное воздействие. Как показали экспериментальные исследования, гидроокись магния увеличивает содержание простагландинов  $E_2$  и  $P_2$  в стенке желудка, противодействуя, таким образом, негативному влиянию АСК на его слизистую оболочку. Известно также, что гидроокись магния может повышать содержание в стенке желудка окиси азота, которая, являясь мощным вазодилататором, усиливает микроциркуляцию и улучшает регенерацию эпителия. Результаты проведенных контролируемых клинических исследований также свидетельствуют о том, что одновременный прием антацидов, содержащих гидроокись магния, предотвращает негативное воздействие АСК (в том числе в высоких дозировках) на слизистую оболочку желудка и уменьшает выраженность диспепсических явлений.

При сравнении двух форм АСК (кишечнорастворимой АСК 100 мг и некишечнорастворимой АСК 150 мг + магния гидроксид 30,4 мг) Э.П. Яковенко и соавт. выявили, что прием однократной дозы АСК (с магния гидроксидом) 150 мг способствует снижению интрагастральной кислотности у пациентов с СС-патологией и нормальной и сниженной кислотопродуцирующей функцией желудка. В течение 12 мес болевой синдром и желудочные диспепсические расстройства значительно чаще обнаруживали у пациентов, принимающих кишечнорастворимую АСК 100 мг (54 против 30% на фоне приема некишечнорастворимой АСК 150 мг + магния гидроксид). Эритематозно-геморрагические изменения без язв и эрозий выявлены в группе пациентов, принимающих некишечнорастворимую АСК 150 мг + магния гидроксид, в 42.6% случаев и в группе пациентов, принимающих кишечнорастворимую АСК 100 мг в 60,9% (p<0,05).

Использование антацидов в комбинации с ACK также способно изменить фармакокинетику последнего.

Неионизированная форма АСК обладает лучшей всасываемостью, и при увеличении уровня рН >3,5 может наблюдаться снижение биодоступности. Однако в этой ситуации повышается растворимость препарата, который всасывается значительно быстрее. Таким образом,

существенного изменения фармакокинетики не происходит, а первичный повреждающий эффект, вызывающий диспепсию, исчезает.

Таким образом, комбинация АСК и гидроксида магния — Магникор в отношении переносимости имеет преимущество перед стандартной и кишечнорастворимой формой АСК. Авторы связывают выявленные различия на фоне применения двух форм АСК с наличием в составе препарата Магникор гидроксида магния, который, являясь невсасывающимся антацидом, способствует быстрой эвакуации АСК из желудка, уменьшает время контакта АСК со слизистой оболочкой последнего и снижает интрагастральное давление.

Успешное применение АСК в фармакотерапии обусловлено ее фармакологическими свойствами: эффективностью в больших диапазонах доз, возможностью однократного приема, быстрым всасыванием в ЖКТ, свойственной ей кривой диссоциации и др. Для эффективной и безопасной антитромбоцитарной терапии предпочтителен либо оригинальный препарат АСК, либо генерик с доказанной био- и терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату.

На фармацевтическом рынке Украины сегодня представлен ряд препаратов АСК с не всегда убедительной «клинической репутацией». Такое «разнообразие» затрудняет выбор и врача, ориентированного в первую очередь на безопасность лекарственного средства, и пациента, чаще основывающегося на финансовой составляющей медикаментозной терапии, а также советах фармацевта в аптеке.

В отделении ишемической болезни сердца и атеросклероза Национального института терапии НАМН Украины им. Л.Т. Малой, а также в отделении

инфаркта миокарда и восстановительного лечения ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины для лечения различных форм ИБС применяются препараты Магникор и Магникор Форте (производства «Киевский витаминный завод»). В одной таблетке препарата Магникор содержится 75 мг АСК; 15,2 мг магния гидроксида. Магникор Форте содержит 150 мг АСК; 30,39 мг магния гидроксида. Форма выпуска этих препаратов обеспечивает максимальную защиту слизистой оболочки желудка и снижение риска развития гастропатии, а также стабильность высвобождения действующего вещества. Магникор оказывает надежный антитромбоцитарный эффект при регулярном приеме 1 таблетки в сутки без дополнительного увеличения риска развития геморрагических осложнений.

Таким образом, на сегодняшний день АСК остается наиболее доступным и широко используемым антитромбоцитарным препаратом, рекомендованным как для вторичной, так и для первичной профилактики СС-событий. Эффективность АСК доказана в многочисленных крупных плацебо-контролируемых исследованиях и подтверждена данными метаанализов.

«Аспирин — изумительное лекарство, но никто не понимает, как оно работает», — писала авторитетная американская газета «Нью-Йорк Таймс» в 1966 г., и частично это утверждение актуально и сегодня. На современном этапе актуальными проблемами остаются резистентность к АСК, а также повышение безопасности и улучшение переносимости терапии, что будет способствовать приверженности больных к лечению и повышению его эффективности.

Список литературы находится в редакции и на сайте www.vitamin.com.ua





Т.М. Соломенчук, д.м.н., професор, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького;
О.С. Іваник, О.В. Синенький, Львівська обласна клінічна лікарня; Г.М. Гриценко, Комунальна 4-та міська клінічна лікарня м. Львова;
О.В. Восух, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

# Кардіоваскулярний ризик у пацієнтів з ревматоїдним артритом: особливості стратифікації та основні напрями профілактики

Одним з найпоширеніших системних захворювань сполучної тканини є ревматоїдний артрит (РА), поширеність якого становить 0,5-2,5% серед дорослого населення, а пік захворюваності припадає на вік 52±15 років. Відомо, що це захворювання призводить до ранньої інвалідизації та передчасної смерті внаслідок системного ураження внутрішніх органів. Тривалість життя хворих на РА приблизно на 3-10 років менша, ніж у загальній популяції.

Причиною близько 35-50% летальних випадків у пацієнтів з РА є захворювання серцево-судинної (СС) системи і насамперед ішемічна хвороба серця (IXC). Точна поширеність IXC серед пацієнтів з PA не відома, але вважається, що ризик її розвитку на фоні РА  $\varepsilon$  вищим, ніж при цукровому діабеті (ЦД), а зростання ризику реєструють на 10 років раніше. Згідно з висновками одного з метааналізів, який охоплював 24 клінічні дослідження та відомості про 111 758 хворих, імовірність маніфестації таких СС-захворювань, як інфаркт міокарда (ІМ), серцева недостатність (СН) та раптова коронарна смерть, на 59% вища у пацієнтів з РА порівняно із загальною популяцією. D.H. Solomon et al. (2003) під час аналізу даних 114 342 жінок (Nurses' Health Study) встановили, що ризик розвитку IM у пацієнток з PA удвічі перевищує такий у жінок без зазначеного захворювання аналогічного віку. У разі тривалості РА понад 10 років цей ризик зростає більше ніж утричі. Загалом жіноча стать вважається чинником несприятливого СС-прогнозу при РА як у середньому, так і в молодому віці. Доведено, що ризик кардіоваскулярної захворюваності і смертності різко зростає вже в дебюті РА, особливо у жінок із серопозитивністю за ревматоїдним фактором. Наприклад, за даними дворічного дослідження, що проводилось у клініці Майо, хворі ще до виявлення у них РА згідно з критеріями Американської колегії ревматологів 1987 року (АКР) порівняно з групою осіб без РА значно частіше підлягали госпіталізації з приводу гострого ІМ або переносили недіагностований ІМ. Після верифікації діагнозу РА пацієнти вдвічі частіше переносили IM та PC, хоча рідше піддавались аортокоронарному шунтуванню (АКШ) порівняно з групою без РА, імовірно, внаслідок малосимптомності перебігу стабільних форм IXC. Можна зробити висновок. шо пацієнти з РА мають значно вищий ризик розвитку IXC та її тяжких ускладнень порівняно з особами без РА незалежно від тривалості перебігу цього ревматологічного захворювання.

Прискорені темпи атерогенезу, високий ризик розвитку СС-захворювань і передчасної смерті у пацієнтів з РА пов'язані зі значною поширеністю не тільки традиційних факторів ризику (ФР) — артеріальної гіпертензії (АГ), дисліпідемії (ДЛП), надмірної маси тіла, гіподинамії тощо, а й специфічних чинників, насамперед високої активності хронічного системного запалення, характерного для РА.

Поширеність АГ серед хворих на РА сягає понад 70%, що вдвічі більше, ніж у загальній популяції. Частоту розвитку, особливості формування й перебігу гіпертензивного синдрому при РА вивчали в низці клінічних та обсерваційних досліджень. Наприклад, у дворічному дослідженні М.М. Nielen et al. (2004), у якому спостерігали за 242 пацієнтами з РА (середній вік  $59.2\pm12.3$  року, 195 жінок — 81%), виявлено майже вдвічі більшу поширеність офісної АГ порівняно із загальною популяцією (67 проти 34%). У 40% обстежених констатовано підвищені показники офісного артеріального тиску (АТ) щодо значень верхньої межі норми (>139/89 мм рт. ст.). Приблизно у кожного п'ятого учасника дослідження зареєстровано феномен «АГ білого халата». Результати вимірювання АТ у домашніх умовах і добового моніторування також свідчать про на 54% більшу поширеність АГ у пацієнтів з РА. До того ж майже 10% хворих не знали про наявність у них АГ, а 29% хворих з РА та встановленим діагнозом АГ не контролювали її належним чином. Поширеність АГ прямо пропорційно корелює з віком та індексом маси тіла і обернено — з використанням біологічно активних препаратів, які призначають для лікування РА. Вищу частоту розвитку АГ і її ускладнень за наявності РА пов'язують також із хронічним системним

запаленням, що уражає ендотелій, погіршує його функцію, призводить до патологічного ремоделювання судин у вигляді збільшення артеріальної жорсткості та швидкого ураження органів-мішеней. Додатковим несприятливим чинником у хворих на РА з гіпертензивним синдромом є прийом нестероїдних протизапальних препаратів та глюкокортикоїдів, що суттєво знижує ефективність антигіпертензивної терапії і погіршує контроль АГ.

**!** Ключове значення в атерогенезі і розвитку ІХС мають порушення ліпідного обміну, особливістю яких за наявності РА є нерозривний зв'язок із прозапальними процесами високого ступеня активності.

Специфічні серологічні аномалії та системна запальна активність часто виникають при РА ще за кілька років до появи його симптомів і супроводжуються вираженою ДЛП з істотним зниженням рівня антиатерогенних фракцій холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та аполіпопротеїну А1 (апо-А1). Доведено, що деякі прозапальні цитокіни, С-реактивний білок (СРБ) та адипоцитокіни значною мірою визначають погіршення загального метаболічного статусу у пацієнтів з РА. За даними проспективного спостереження OUEST-RA (n=4363), поява ДЛП у 3 рази збільшує ризик розвитку СС-ускладнень у хворих на РА. Характер змін ліпідного обміну, які виникають на тлі РА, остаточно не з'ясований, а наявні дані – дещо суперечливі. З одного боку, у хворих на РА виявляють тяжку проатерогенну ДЛП, подібну до діабетичної: високі рівні ХС ЛПНЩ та (апо-В) з переважанням серед ЛПНЩ дрібних щільних частинок, низький вміст XC ЛПВЩ й апо-A1, підвищення рівня тригліцеридів (ТГ). З іншого боку, є відомості, згідно з якими за наявності РА, особливо в його активній фазі, порушення ліпідного спектра крові характеризуються істотним зниженням концентрації не лише антиатерогенних фракцій ліпідів (ХС ЛПВЩ і апо-А), а й загального холестерину, ТГ та ліпопротеїду (а). За таких умов підвищена атерогенність ліпідного обміну пояснюється критичним зменшенням вмісту у крові антиатерогенних ліпопротеїдів — ХС ЛПВЩ та підвищеним рівнем прозапального фону.

Висока активність аутоімунного запалення, що супроводжується підвищенням вмісту у крові СРБ, інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), молекул адгезії та інших цитокінів, приводить у дію складні механізми порушень ліпідного обміну, які спричиняють зростання рівня ТГ, зниження концентрації ХС ЛПВЩ та підвищення синтезу проатерогенних маленьких щільних частинок ЛПНІЦ.

Велике значення у цьому процесі має дисбаланс вмісту у крові частинок ЛПВЩ та апо-А1 у бік їх зниження. 3 урахуванням того, що апо-А1 пригнічує взаємодію Т-лімфоцитів з моноцитами, зменшує продукцію ІЛ-1 і фактора некрозу пухлин альфа (TNF-α), при зниженні його рівня підвищується концентрація перелічених проатерогенних цитокінів. В умовах запалення під впливом сироваткового амілоїдного білка A (SAA), гаптоглобіну та фосфоліпази А2 навіть частинки ЛПВЩ можуть набувати прозапальних і, відповідно, проатерогенних властивостей. У хворих на РА прозапальні частинки ЛПВЩ зустрічаються у 5 разів частіше (20%), ніж в осіб без зазначеного захворювання (4%). Нерідко їх виявляють і в синовіальній рідині пацієнтів з високою активністю РА. У такому разі спостерігається обернена кореляція між рівнем ХС ЛПВЩ і ранніми проявами атеросклерозу, зокрема товщиною комплексу інтима-медіа (TKIM) сонних артерій та жорсткістю артерій. Особливістю ліпідного обміну у пацієнтів з раннім РА також є збільшення



Т.М. Соломенчу

кількості антитіл до окислених ЛПНЩ та зниження активності ліпопротеїн-асоційованої фосфоліпази A2, що вважається спільною ланкою у прогресуванні як раннього PA, так і раннього атеросклерозу.

Розвиток РА асоціюється з високим ризиком патологічного ремоделювання артерій, зокрема підвищеною артеріальною жорсткістю незалежно від клінічної маніфестації СС-захворювань чи ФР.

В одному з досліджень під час аналізу кривої пульсової хвилі у пацієнтів з РА віком до 50 років без СС-захворювань і таких ФР, як куріння, гіперхолестеринемія і АГ, показники індексу аугментації та центрального АТ були достовірно вищими порівняно з особами без цього ревматологічного захворювання. При цьому констатовано суттєве зростання ризику кардіоваскулярної смертності внаслідок ураження артерій, насамперед їх еластичних та м'язових шарів. Високий ризик ураження стінок артерій з наступним розвитком субклінічних ознак системного атеросклеротичного процесу при РА підтверджений низкою досліджень. Зокрема, ультразвукове обстеження сонних артерій 98 хворих на РА та 98 практично здорових осіб засвідчило втричі більшу частоту розвитку атеросклеротичних бляшок у ревматологічних хворих порівняно з пацієнтами без РА. Особливе значення у цьому процесі надається серопозитивності за ревматоїдним фактором та/або гіперпродукції антитіл до циклічного цитрулінового пептиду (anti-CCP). У дослідженні С.Р. Chung et al. (2005), проведеному за допомогою електронно-променевої комп'ютерної томографії коронарних артерій, було виявлено у 3,4 раза більший ризик розвитку вираженого коронаросклерозу та тяжкої ІХС у пацієнтів з РА порівняно з контрольною групою осіб без РА. У дослідженні S. Hannawi et al. (2007) (n=40) продемонстровано значну динаміку субклінічного атеросклерозу впродовж перших 12 міс спостереження після виявлення РА.

Прозапальна активація, що безпосередньо задіяна в патологічному ремоделюванні артерій і є тригером маніфестації гострих атеротромботичних подій, за свідченнями деяких авторів, може викликати спалах перших симптомів РА, які сприяють виявленню цього захворювання.

Сьогодні активно обговорюються питання спільності патофізіологічних механізмів атеросклеротичного ураження артерій за наявності IXC та деструктивного ураження синовіальної оболонки при РА. Припускають, що прискорений розвиток атеросклерозу на тлі РА фактично є своєрідним позасуглобовим (системним) його проявом. Тісний взаємозв'язок між ступенем вираження гострофазових змін, спричинених ними метаболічних розладів та ризиком маніфестації СС-захворювань (гострого коронарного синдрому – ГКС, транзиторної ішемічної атаки чи інсульту, СН та інших критичних станів СС-континууму) у пацієнтів з РА продемонстровано у декількох дослідженнях. Зокрема, результати 12-річного проспективного дослідження виявили триразове зростання ризику розвитку IM та гострого порушення мозкового кровообігу внаслідок РА (n=150 948, з них хворих на РА – 505). Так, підвищення концентрації СРБ, ІЛ-6 та швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) поєднувалося з характерними проявами ДЛП – зниженням рівня «антиатерогенного» XC ЛПВЩ та апо-A1, підвищенням інтенсивності окислення ХС ЛПНЩ та концентрації ТГ.

Ще одним важливим чинником високого СС-ризику є ожиріння, яке часто спостерігається у хворих на РА. У дослідженні, проведеному фахівцями клініки Майо, виявлено, що особи з надмірною масою тіла на 25% більш схильні до розвитку РА, ніж люди з нормальною

Ожиріння і РА мають певні спільні біологічні механізми хронічного системного запалення, потенціювання яких прискорює атерогенез.

На думку фахівців, ще одним чинником збільшення СС-ризику у хворих на РА є широке застосування синтетичних та біологічно активних антиревматичних лікарських засобів (ЛЗ), які належать до групи хворобомодифікуючих (базисних антиревматичних). Їх розглядають у якості імовірної причини ятрогенної модуляції ризику виникнення не тільки серйозних інфекційних ускладнень, демієлінізуючих захворювань та пухлин різної локалізації, а й кардіоваскулярних захворювань. Водночас існують протилежні думки, які ґрунтуються на доказах здатності тих самих препаратів сприяти зниженню частоти кардіоваскулярної смертності, переважно завдяки зменшенню прозапальної активації.

Вагомою причиною високої СС-смертності при РА є нетиповий малосимптомний перебіг ІХС, що утруднює своєчасну діагностику та лікування захворювання.

Згідно з даними популяційного дослідження F. Wolfe et al. (2003) у половини пацієнтів з PA виявляють німу ішемію міокарда, а у 20% з них ГКС розвивається в безбольовій формі, що призводить до підвищення частоти летальних випадків. Безсимптомна атипова маніфестація ГКС спостерігається у кожного п'ятого хворого на PA. За іншими даними, безбольова ішемія розвивається у понад 45% пацієнтів з PA, що підтверджено результатами добового моніторування ЕКГ (Н.А. Храмцова, Е.В. Трухина, 2012). Крім того, у хворих на PA можуть виникати пошкодження міокарда некоронарогенного характеру внаслідок системних запальних змін високого ступеня активності.

Нерідко розвиток перших проявів IXC у пацієнтів з PA передує діагностиці останнього на основі критеріїв АКР. Результати окремих досліджень свідчать, що IM утричі, а нерозпізнані ІМ – у 5 разів поширеніші серед хворих на РА, ніж у осіб без нього. Крім того, у пацієнтів з РА встановлено удвічі вищий ризик раптової смерті (H. Maradit-Kremers, et al., 2005). Імовірність появи симптомів стенокардії в них нижча і, як наслідок, такі хворі мають на 70% менше шансів на виконання у них АКШ порівняно з особами без РА. Це пояснюється відсутністю типового больового синдрому як головного показання для призначення процедури реваскуляризації. Часта відсутність стенокардії зумовлює зменшення шансів на проведення своєчасних превентивних інтервенційних процедур у хворих на РА, що, у свою чергу, призводить до істотного (у 6 разів) підвищення ризику ІМ та раптової смерті (переважно ще до моменту госпіталізації).

За такої високої імовірності розвитку ІХС та її ускладнень оцінка ризику і профілактика СС-захворювань у хворих на РА мають розпочинатися якомога раніше після встановлення діагнозу. Рутинний огляд ревматолога варто доповнити обов'язковим скринінгом стандартних ФР, вимірюванням АТ, визначенням основних показників ліпідного спектра крові та рівня СРБ, який вважається незалежним потужним чинником атерогенезу (Р.М. Ridker et al., 2008).

Згідно із сучасними поглядами у всіх пацієнтів з РА, старших за 40 років, а також в осіб молодшого віку з кількома ФР або обтяженим сімейним анамнезом слід активно виявляти клінічні прояви СС-захворювань та/або ознаки субклінічного атеросклеротичного ураження артерій, а за відсутності останніх — визначати сумарний СС-ризик за таблицею SCORE.

Зміни способу життя та модифікація ФР у пацієнтів з РА мають здійснюватися відповідно до традиційних підходів у загальній популяції (Європейські рекомендації із СС-профілактики, 2012), але доповнюватися відповідними заходами з контролю активності системного запалення. Доведено, що навіть мінімальне зниження ступеня вираження прозапальної активації на фоні використання імуномодифікуючих ЛЗ може сприятливо впливати на рівень додаткового кардіоваскулярного ризику. Наприклад, результати деяких досліджень продемонстрували зниження смертності від ІМ серед хворих на РА обернено пропорційно до підвищення частоти застосування у них метотрексату (E. Krishnan et al., 2004). H.K. Choi et al. (2002) в умовах когортного дослідження за участю 1240 хворих на РА виявили 60% зниження загальної смертності та 70% — кардіоваскулярної смертності на фоні прийому метотрексату. Повідомляється також про здатність антагоністів ФНП-а зменшувати інтенсивність ураження артерій при РА, наприклад ТКІМ загальної сонної артерії (F. Del Porto et al., 2007), та позитивний вплив циклоспорину щодо ультразвукових ознак стабілізації атероми (M.J. Roman et al., 2003). Ефективний контроль рівня високочутливого СРБ у крові на тлі застосування хворобомодифікуючих ЛЗ у хворих на РА супроводжується покращенням ліпідного профілю плазми крові унаслідок зниження його проатерогенного та прокоагуляційного потенціалу, що, у свою чергу, позитивно впливає на їх виживання.

Щодо інших ЛЗ, які покращують прогноз у осіб високого СС-ризику, зокрема статинів, інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та антиагрегантів, то їх ефективність у програмах з первинної і вторинної профілактики кардіоваскулярних захворювань серед пацієнтів з РА є високою, а застосування − обґрунтованим Статини мають доведений сприятливий вплив на частоту виникнення кардіоваскулярних подій завдяки зниженню атерогенного і прозапального потенціалу, водночас унаслідок низки плейотропних ефектів препарати цієї групи можуть покращувати перебіг РА (S. Youssef, et al., 2002). Зокрема, застосування симвастатину сприяло зменшенню частоти локальних деструктивних процесів на моделі колаген-індукованого артриту у мишей, переважно за рахунок зниження синтезу ІЛ-6; редукції синтезу ү-інтерферону та Т-клітинної стимуляції секреції ФНП-α периферичними макрофагами, що супроводжувалося зниженням активності РА. У спеціально спланованому дослідженні TARA (D.W. McCarey et al., 2004) 6-місячний прийом аторвастатину пацієнтами з РА забезпечував покращення перебігу артриту, істотний регрес об'єктивних компонентів шкали DAS28 – зниження ШОЕ та зменшення кількості набряклих суглобів. Поряд зі зниженням концентрації в плазмі крові СРБ виявлено здатність аторвастатину зменшувати кількість та активність молекул адгезії -ІСАМ-1 та ІЛ-6. Однак підвищений ризик виникнення статин-індукованої міопатії і псевдововчакового синдрому у цих хворих вимагає здійснення постійного моніторингу, що зумовлює стримане ставлення до розширення показань щодо призначення статинів при РА. Водночас головним показанням до статинотерапії при РА є високий кардіоваскулярний ризик незалежно від наявності додаткових коморбідних станів.

Регулярний прийом статинів навіть пацієнтами з РА без клінічних проявів СС-захворювань асоціюється зі сповільненням прогресування субклінічного атеросклерозу, а також зі зниженням ризику розвитку ІМ та основних СС-ускладнень на 25%.

Цільові рівні ХС ЛПНЩ у хворих на РА визначаються відповідно до рекомендацій з лікування ДЛП (ESC, 2011). Основним орієнтиром у такому випадку є сумарний СС-ризик, встановлений за шкалою SCORE, наявність субклінічних ознак атеросклерозу чи верифікованого супутнього СС-захворювання, хоча реальний ризик є суттєво вищим унаслідок наявності хронічного прозапального фону. За високого СС-ризику (SCORE >5%, субклінічний атеросклероз) рівень ХС ЛПНЩ має становити <2,5 ммоль/л; у разі високого ризику (SCORE >10%, діагноз ІХС або іншого СС-захворювання) — <1,8 ммоль/л.

Низькі дози ацетилсаліцилової кислоти показані хворим на РА та пацієнтам із СС-захворюваннями (за умови, що ризик шлунково-кишкових кровотеч (ШКК) є нижчим, ніж прогностично сприятлива СС-ефективність цього препарату). Відомо, що у ревматологічних пацієнтів ймовірність настання летального наслідку, пов'язаного з гастроінтестинальними причинами, майже у 5 разів перевищує таку серед осіб без РА. Слід пам'ятати, що однією з головних причин високого ризику ШКК у пацієнтів з РА є тривалий прийом нестероїдних протизапальних препаратів або кортикостероїдів. Застосування останніх суттєво знижує й ефективність інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту – препаратів з доведеною гіпотензивною, протизапальною та антиатерогенною активністю. Фармакологічні властивості сартанів та блокаторів кальцієвих каналів не залежать від су путньої протизапальної терапії, що теж необхідно враховувати під час вибору схем фармакотерапії, спрямованих на покращення кардіоваскулярного прогнозу у хворих на РА. Згідно з рекомендаціями з лікування АГ (ESH/ESC, 2013) цільовим рівнем АТ  $\epsilon$  <140/90 мм рт. ст., при альбумінурії — <130/80 мм рт. ст.

Таким чином, хворі на РА є пацієнтами високого СС-ризику, з огляду на несприятливий життєвий прогноз. Особливі умови розвитку і перебігу СС-захворювань при РА суттєво утруднюють їх своєчасне виявлення та лікування. Висока частота виникнення СС-подій і підвищена смертність зумовлюють необхідність ранньої стратифікації СС-ризику у таких хворих та розробки індивідуальних профілактичних програм з метою суворого контролю стандартних і специфічних ФР. На жаль, кількість заздалегідь спланованих досліджень, присвячених цьому питанню, істотно лімітована. Необхідними заходами є активне планування і проведення відповідних досліджень у цьому напрямі для уточнення характеру розвитку СС-захворювань, методів лікування, а також СС-профілактики у цій групі хворих.



#### Лікування рефрактерної стенокардії: дослідження CORSA

За результатами рандомізованого дослідження, в якому взяли участь 104 пацієнти з рефрактерною стенокардією, виявилося, що імплантація пристрою Reducer у коронарний синус достовірно зменшує симптоми і покращує якість життя через 6 міс після процедури порівняно з пацієнтами, яким проводилася плацебо-процедура.

Результати II фази дослідження COSIRA були опубліковані в New England Journal of Medicine. На відміну від звичайних стентів, розроблених для відкриття стенозованих артерій, новий сітчастий пристрій у вигляді пісочного годинника застосовується для перешкоджання току крові і підвищення тиску в коронарному синусі, внаслідок чого відбувається зростання перфузії оксигенованою кров'ю ішемічних ділянок серцевого м'яза.

За словами авторів, це дослідження виявило, що такий підхід є безпечною і відносно нескладною альтернативою для хворих, у яких спостерігаються рефрактерність стенокардії до медикаментозної терапії та дуже погана якість життя.

У коментарях відмічається, що початкові оптимістичні результати щодо інших методик лікування стенокардії не були підтверджені у великих рандомізованих дослідженнях. Але якщо покращення в симптоматиці стенокардії, досягнуті за допомогою цієї методики, будуть доведені в подальших випробуваннях, цей підхід зможе стати необхідним додатком до уже встановлених терапевтичних стратегій у хворих з рефрактерною стенокардією.

За період з 2010 по 2013 р. у дослідження CORSA було включено 104 пацієнти віком і18 років з рефрактерною стенокардією із 11 центрів Бельгії, Канади, Нідерландів, Великої Британії, Данії та Швеції.

У хворих спостерігалася стенокардія ІІІ чи ІV функціонального класу (ФК) за класифікацією Канадської асоціації кардіологів (Canadian Cardiovascular Society – CCS), симптоми якої неможливо контролювати b-блокаторами, блокаторами кальцієвих каналів, нікорандилом, івабрадином та нітратами короткої дії. У всіх пацієнтів були зафіксовані прояви оборотної ішемії міокарда, фракція викиду лівого шлуночка становила >25% та існували протипоказання до проведення коронарної реваскуляризації.

Середній вік учасників становив 67,8 року, 81% із них чоловіки, у 84% хворих відмічалася стенокардія ІІІ ФК. Приблизно у 75% пацієнтів раніше проводилося аортокоронарне шунтування і/або черезшкірне коронарне втручання.

Пацієнти були рандомізовані в групу імплантації пристрою і групу плацебо-процедури. Пристрій імплантували в коронарний синус через праву яремну вену. Кінез стінок лівого шлуночка оцінювався до процедури і через 6 міс після неї (за результатами стрес-ехокардіографії з добутаміном).

Протягом 6 міс 18 із 52 пацієнтів групи лікування і 8 із 52 хворих контрольної групи покращили ФК стенокардії як мінімум на 2 класи (35 vs 15%; p=0,02). Середній ФК був знижений з 3,2 до 2,1 у групі лікування і з 3,1 до 2,6 у контрольній групі (p=0,001).

У 71% пацієнтів групи лікування і у 42% у групі плацебопроцедури зареєстровано покращення ФК як мінімум на 1 клас (р=0,003). Якість життя, яка оцінювалася на основі заповнених опитувальників, покращилася на 17,6 у групі лікування і на 7,7 у контрольній групі (р=0,048).

Загалом було відмічено 76 несприятливих подій у групі лікування і 93 — у групі плацебо-процедури. У контрольній групі було зафіксовано 3 випадки інфаркту міокарда та 1 випадок смерті (внаслідок поліорганної недостатності), водночас як у групі лікування — лише 1 випадок перипроцедурного інфаркту міокарда. Випадків смерті у групі лікування не зафіксовано.

http://www.medscape.com/cardiology

#### Лікування артеріальної гіпертензії

під час вагітності

Приблизно 10% вагітностей ускладнюються артеріальною гіпертензією (АГ), при цьому більшість лікарів неохоче призначають антигіпертензивні препарати в період вагітності. Автори нового багатоцентрового дослідження намагалися порівняти
ефекти менш (цільове значення діастолічного артеріального
тиску – ДАТ – 100 мм рт. ст.) і більш (цільове значення ДАТ – 85
мм рт. ст.) жорсткого контролю АТ у 987 вагітних, в яких відмічалась АГ легкого і середнього ступеня тяжкості без протеїнурії,
що виникла до настання вагітності, або гестаційна АГ (ДАТ –
90-105 мм рт. ст. без прийому гіпотензивних препаратів або
85-105 мм рт. ст. на тлі прийому ліків) за наявності одного плода (термін гестації – від 14 до 33 тиж і 6 днів).

В обох групах (більш і менш жорсткого контролю АТ) препаратом, який найчастіше застосовується, був лабеталол, однак більшість жінок потребували призначення додаткового препарату для досягнення цільових рівнів АТ. Частота виникнення переривання вагітності, низької маси тіла при народженні чи потреби в неонатальній інтенсивній терапії між групами була подібна. Однак у достовірно меншої частки вагітних, яким проводився більш жорсткий контроль АТ, відмічалася тромбоцитопенія (1,6 vs 4,3%) чи підвищення рівня печінкових ферментів (1,8 vs 4,3%), а також була виявлена тенденція до зниження необхідності переливання крові (1,6 vs 3,2%).

Автори відзначають, що, незважаючи на необхідність подальшого визначення оптимальних підходів до лікування АГ упродовж вагітності, результати проведеного дослідження мають свідчити про те, що користь від застосування лабеталолу з метою контролю АТ під час вагітності перевищує потенційний ризик.

www.jwatch.org

### ЕНБРЕЛ працює інакше: це сприяє довготривалим перевагам в ефективності при лікуванні Ваших пацієнтів



ЕНБРЕЛ – розчинний рецептор ФНП – імітує дію природніх рецепторів ФНП<sup>1,2</sup>

Немає потреби нарощувати дозу або збільшувати частоту прийому препарату<sup>1,2</sup>

- Розчинний рецептор ФНП
- Зручний спосіб введення

Література: 1. Інструкція до медичного застосування Енбрел. Реєстраційне посвідчення UA/13011/01/01 від 03.07.2013 2. Scallon R, Cai A, Solowski N, et al. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. J Pharmcol Exper Ther. 2002;301:418-426



За додатковою інформацією звертатися у Представництво «Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн» в Україні, 03608, м. Київ, вул. Амосова 12. Тел. (044) 291-60-50



Ембрея\* Інтанерцетт, рекомбінантний хімерний білок рТ5f c) 25 або 50 мг втанерцетта у розчині для ін′скцій у попереднью наповненному шприці/ручці у конетлекті з розчинником та стерильним комплектом для ин′скцій №4 у пластиковому контейнері. Коротка інструкція для меденного застосування.

Покази до застосувания. Ревилтодний детрит: в комбинації з метотрексатом, коли відповідь на базіону тератіво недостатних як монитремсатом, чи коли триване лікування викото детрита у коростатних до регистрансатом не потрибно, також для лікування триване пісування тижного за прогресуючного резиляцию изроститних за уросуючний у вигляди недостатних відостатних за перитрем сименти недостатних веростатних було неефективник, лікування кроничного тижного блишового посрава у дітей та підатніку міш від 6 рокв, у жих при використанні наших методів системної тератії збо фотоператії не було досягнуто достатнього контролю над перебном закосновних піданічних у міш від 6 рокв, у жих при використанних методів системної тератії збо фотоператії не було досягнуто достатнього контролю над перебном закосновних піданічних піданічних

Perceptupitive origination M. UA/13011/01/01 stg 03/07/2013

# Практические аспекты иммунобиологической терапии: как обеспечить эффективность и переносимость лечения

Терапия генно-инженерными биологическими препаратами (БП) все шире внедряется в мировую клиническую практику, в Украине в этом направлении также делаются уверенные шаги. Несмотря на экономические трудности, в ведущих клиниках страны уже накоплен опыт применения БП при различных ревматологических заболеваниях (РЗ): ревматоидном артрите (РА), анкилозирующем спондилите, псориатическом артрите, ювенильном артрите.

Назначая БП, врач должен учесть многие нюансы, провести необходимую подготовку пациента, правильно выбрать препарат и в ходе лечения оценить его эффективность. Практические аспекты иммунобиологической терапии при РА были рассмотрены в докладе доктора медицинских наук, профессора Андрея Михайловича Гнилорыбова (ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» НАМН Украины), прозвучавшем в хо-



де научно-практической конференции «Инновационные технологии лечения в ревматологии с позиции доказательной медицины» (30-31 октября 2014 года, г. Киев).

Применение БП у пациентов с РЗ требует тщательной оценки их состояния с учетом соотношения «польза-риск» и подготовки к планируемой терапии. Назначение терапии при РА осуществляется в соответствии с Унифицированным

клиническим протоколом по оказанию первичной, вторичной, третичной медицинской помощи и медицинской реабилитации при РА (Приказ МЗ Украины № 263 «Об утверждении и внедрении медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи при ревматоидном артрите» от 11.04.2014 г.).

#### Алгоритм назначения БП включает:

1. Обследование пациентов на наличие туберкулеза перед назначением иммуносупрессивной терапии. Лечение латентной туберкулезной инфекции и дальнейший мониторинг с целью диагностики активного и латентного туберкулеза проводятся согласно положениям Унифицированного клинического протокола первичной, вторичной и третичной медицинской помощи «Туберкулез», утвержденного Приказом МЗ Украины № 620 от 04.09.2014 г.

2. После стартовой оценки ответа на лечение БП его эффективность следует контролировать не реже чем 1 раз в 6 мес с оценкой активности заболевания по DAS28. Терапию необходимо отменить, если адекватный ответ не достигнут или не поддерживается.

3. Блокаторы фактора некроза опухоли (ФНО) — этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб или блокатор рецепторов к интерлейкину-6 (тоцилизумаб) для лечения пациентов с РА назначают в следующих случаях:

– активный PA с оценкой по индексу активности заболевания (DAS28) >5,1 подтвержден, по крайней мере, дважды с интервалом в 1 мес;

— использовались 1-2 болезнь-модифицирующих препарата, обязательно включая метотрексат (при отсутствии противопоказаний); нормальное применение болезнь-модифицирующих лекарственных средств определяется как использование на протяжении 6 мес с 2 мес на стандартной дозе, если значительная токсичность не была причиной ограничения дозы и длительности лечения.

**4.** Блокаторы ФНО должны использоваться в комбинации с метотрексатом или, при его непереносимости, с другими синтетическими базовыми препаратами.

5. Лечение блокаторами ФНО-α или тоцилизумабом может быть продлено более 6 мес только в случае достижения ремиссии или минимальной активности заболевания. В случае отсутствия адекватной эффективности препарат отменяется.

**6.** Альтернативный ингибитор ФНО-α или тоцилизумаб могут рассматриваться в качестве средств для лечения пациентов, у которых терапия прекращена из-за побочных реакций перед начальной 6-месячной оценкой эффективности, при условии, что риски и польза были обсуждены с пациентом и задокументированы.

7. Анти-В-лимфоцитарный препарат (ритуксимаб) назначается в комбинации с метотрексатом (в случае непереносимости — с другим синтетическим БП) как вариант лечения взрослых больных с тяжелым активным РА, имевших неадекватный ответ или непереносимость других болезнь-модифицирующих препаратов, включая лечение с использованием, по крайней мере, одного ингибитора ФНО-α или топилизумаба.

**8.** Лечение с использованием ритуксимаба следует продолжать только при наличии адекватного ответа после начала терапии (улучшение DAS28 на 1,2 балла или более).

Несмотря на то что БП являются высокоэффективными препаратами, их использование не гарантирует получения ответа на терапию в 100% случаев. Рано или поздно врач, назначающий иммунобиологическую терапию пациентам с РЗ, сталкивается с отсутствием ответа или с недостаточной эффективностью лечения. В связи с этим важно понимать, какие факторы могут снижать вероятность получения ответа на терапию БП. Одним из них является иммуногенность, т.е. способность БП активировать синтез антител против самих себя. Антитела к БП разделяют на не нейтрализующие и нейтрализующие (уменьшающие или прекращающие лечебный эффект БП). Нейтрализующие антитела вырабатываются на БП, являющиеся антителами к цитокинам; не нейтрализующие — более характерны для БП — являются растворимыми рецепторами или антителами к рецепторам.

Таким образом, степень иммуногенности БП (т.е. тип и количество синтезируемых антител) зависит от их строения и индивидуальных свойств. Даже представители одной группы, например блокаторы ФНО, существенно отличаются друг от друга по степени иммуногенности, что обусловлено различиями в структуре этих препаратов.

Так, этанерцепт характеризуется наиболее низкой среди блокаторов ФНО частотой выработки антител при лечении различных ревматических заболеваний. Компонентами этанерцепта являются две молекулы рецептора ФНО человека и Fc-участок человеческого иммуноглобулина G1. Антитела, вырабатываемые при применении этанерцепта, не являются нейтрализующими и практически не оказывают влияния на его фармакокинетику, эффективность и безопасность. При использовании адалимумаба, инфликсимаба, голимумаба и сертолизумаба вырабатываются нейтрализующие антитела к вариабельным FAB-фрагментам, которые входят в их структуру.

Анализ результатов исследований с различными блокаторами ФНО показывает, что у пациентов с РА антитела вырабатывались в 3 % случаев при использовании этанерцепта (что не имело клинического значения), в 17 % — на фоне адалимумаба и в 43 % — при применении инфликсимаба (Е.С. Keystone, et al., 2004; G.M. Bartelds, 2007; G.J. Wolbink, 2005). При лечении спондилоартрита терапия этанерцептом не сопровождалась выработкой антител, тогда как при приеме адалимумаба и этанерцепта было отмечено появление антител в 30% и 29 % случаев соответственно. При этом у пациентов, принимавших инфликсимаб, отмечали уменьшение клинического ответа на терапию. (S. Arends et al., 2010; M.K. de Vries, et al., 2007, 2009).

При лечении псориатического артрита выработка антител на фоне лечения адалимумабом (45% случаев) и инфликсимабом (33 % случаев) сопровождалась отсутствием или потерей лечебного эффекта (L.L. Lecluse et al., 2010; Е. Adisen et al. 2010), тогда как образование антител при использовании этанерцепта (18% случаев) не имело клинического значения (S. Tyring et al., 2007).

Таким образом, выработка антител к БП с большой степенью вероятности может приводить к снижению их эффективности. В практическом аспекте это означает необходимость увеличения дозы препарата. Так, в исследовании DART с применением этанерцепта, адалимумаба и инфликсимаба у пациентов с РА в течение 12 мес показано, что необходимость увеличения дозы инфликсимаба возникает почти в 30% случаев, адалимумаба — в 8% случаев, тогда как этанерцепта — менее чем в 1% случаев (рис. 1). Наиболее частыми причинами эскалации дозы, по мнению исследователей, были неадекватный ответ на терапию или снижение эффективности препарата.

Эти данные подтверждают и результаты систематического обзора 33 клинических исследований с применением БТ, выполненного R. Moots и соавт. (2013); этанерцепт продемонстрировал меньшую частоту увеличения дозы по сравнению с таковой при терапии адалимумабом или инфликсимабом.

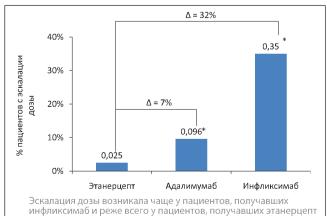


Рис. 1. Доказательство эскалации дозы в клинической практике исследования DART

Важно, что применение этанерцепта предоставляет возможность сохранения высокой приверженности к биологической терапии, данный препарат может быть более предпочтителен в этом отношении по сравнению с другими блокаторами ФНО. Так, например, данные датского регистра DANBIO свидетельствуют, что использование этанерцепта сопряжено с большей частотой достижения ответа на лечение и более высокой приверженностью пациентов к терапии в течение длительного времени (рис. 2).

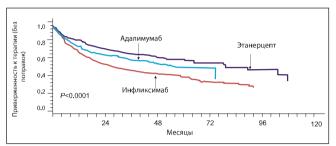


Рис. 2. Регистр DANBIO: приверженность к терапии

Помимо иммуногенности БП, значимым критерием выбора препарата для лечения ревматических заболеваний является его переносимость.

О лучшей переносимости этанерцепта свидетельствуют данные испанского регистра BIOBADASER, согласно которым частота отмены этого препарата в первый год лечения вследствие развития нежелательных явлений и неэффективности терапии была ниже по сравнению с таковой адалимумаба и инфликсимаба (рис. 3). Наименьший риск отмены этанерцепта отмечен и авторами итальянского регистра GISEA (рис. 4).



Рис. 3. Регистр BIOBADASER: частота отмены ингибиторов ФНО

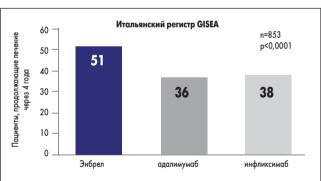


Рис. 4. Более 50% пациентов оставались на терапии Энбрелом через 4 года

В другом итальянском регистре LORHEN показано, что длительность удержания терапевтического эффекта на фоне лечения этанерцептом на протяжении 36 мес превышает таковую при использовании адалимумаба и инфликсимаба. Терапия этанерцептом также была сопряжена с наиболее низкой частотой ее прекращения.

Таким образом, этанерцепт (Энбрел) является хорошо изученным БП, который в сравнительных исследованиях продемонстрировал важные преимущества перед другими блокаторами ФНО в лечении ревматических заболеваний. Эти преимущества в клинической практике трансформируются в снижение частоты случаев неэффективности иммунобиологической терапии, улучшение ее переносимости и повышение приверженности пациентов к лечению. Однако оптимальный выбор препарата не гарантирует 100% успеха в лечении ревматических заболеваний, важными условиями достижения которого являются также контроль факторов риска, мониторинг состояния пациента с целью выявления осложнений, своевременная оценка эффективности терапии и многие другие аспекты.

#### Подготовила **Наталья Очеретяная**

Статья напечатана при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине. WUKENB0315024



**Е.А. Гармиш**, к.м.н., отдел некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии, ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, **И.Н. Тютюнник**, диагностический центр «Медэкс», г. Киев

# MPT крестиово-подвадошных сочленений: стандарты диагностики

Несмотря на то что симптомокомплекс анкилозирующего спондилита (AC) описан более 100 лет назад, до настоящего времени наблюдается поздняя диагностика этого заболевания — с опозданием на 7-10 лет. Постановка диагноза вызывает затруднения не только у врачей общей практики, но и у ревматологов. На ранней стадии заболевания пациентов зачастую ошибочно наблюдают с диагнозом остеохондроз позвоночника, корешковый синдром, подагрический артрит, острый (или обострение хронического) пиелонефрит, пяточная шпора, коксартроз, гонартроз, реактивный артрит.

последнее десятилетие, по результатам фундаментальных исследований в области эпидемиологии, генетики и патогенеза, концепция спондилоартрита (СпА) претерпела значительные изменения. Различные заболевания, такие как псориатический артрит, артриты, ассоциированные с поражением кишечника и АС, на дорентгенологической стадии были объединены в одну группу под названием «спондилоартриты». Основанием для классификации того или иного заболевания в группу СпА служит определенный симптомокомплекс с преимущественным поражением позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений (КПС). В 2009 г. Международным обществом по оценке спондилоартритов (ASAS) были внедрены новые классификационные критерии СпА, которые включают определения «аксиальный спондилоартрит» (акСпА) и «периферический спондилоартрит» согласно преимущественному поражению в клинической картине аксиального или периферического скелета. С учетом новых критериев группа акСпА включает в себя как пациентов, которые удовлетворяют модифицированным Нью-Йоркским критериям АС 1984 г., так и лиц, которые не удовлетворяют этим критериям. Для таких больных был введен термин «дорентгенологический акСпА». Диагноз дорентгенологический акСпА устанавливают на основании совокупности клинических симптомов и наличия активного сакроилиита по данным магнитно-резонансной



Рис. 1. Стандартное Т1 ВИ (А) и усиленное КА (В) изображение позвоночника. Гипоинтенсивный (темный) сигнал от ликвора и межпозвоночного диска, а также активных воспалительных изменений (белые стрелки). Гиперинтенсивный (светлый) сигнал от подкожного жира. Гиперинтенсивный сигнал от активных воспалительных изменений после введения КА (черные стрелки)

томографии (MPT) или позитивности по антигену HLA-B27. Распространенность акСпА в США составляет 0,9-1,4% населения. Актуальной является достоверная диагностика сакроилиита у пациентов с дорентгенологическим акСпА. Единственным на сегодняшний день высокоспецифичным методом исследования КПС является МРТ.

В 2009 г. были опубликованы рекомендации ASAS/ ОМЕRACT по магнитно-резонансной (MP-) диагностике сакроилиита для постановки диагноза акСпА (M. Rudwaleit, A.R. Dis, 2009).

Согласно этим рекомендациям патологические MP-изменения в КПС разделяют на воспалительные и структурные. К первым относятся отек костного мозга (ОКМ, или остеит), синовит, энтезит и капсулит. Наличие ОКМ, по данным MPT, достаточно для постановки диагноза сакроилиита. К структурным изменениям относятся склероз, эрозии, жировая инфильтрация и анкилоз.

#### Воспалительные изменения. Технические аспекты

Для выявления активного воспалительного процесса используются следующие MP-режимы: T1 взвешенное изображение (ВИ) без или с подавлением сигнала от жировой ткани (FS), усиленное введением контрастного агента; STIR-режим — разновидность режима T2 градиент эхо с подавлением сигнала от жировой ткани.

В режиме Т1 ВИ жировая ткань дает светлый (гиперинтенсивный) сигнал, а вода — темный (гипоинтенсивный) сигнал. Таким образом, в режиме Т1 активные воспалительные изменения имеют гипоинтенсивный (темный) МР-сигнал, так же как ликвор и межпозвоночный диск, а жировая ткань (как подкожная, так и патологическая жировая инфильтрация костного мозга) — гиперинтенсивный (светлый) МР-сигнал (рис. 1).

Введение контрастного агента (КА) в режиме Т1 изменяет МР-сигнал в области воспалительных изменений с темного на светлый (рис. 1), что позволяет достоверно диагностировать сакроилиит. Введение КА имеет безупречные диагностические преимущества, но имеет и ряд ограничений у пациентов с нарушением функции почек, а также, по данным некоторых авторов, вызывает развитие гадолинийиндуцированного почечного фиброза.

Альтернативой является использование режима STIR (рис. 10). В этом режиме вода имеет светлый (гиперинтенсивный) МР-сигнал, а жировая ткань — темный (нормо-или гипоинтенсивный сигнал в сравнении с таковым по-казателем в случае нормальной кости в качестве референтного значения).

Исследование необходимо проводить с использованием магнитной катушки мощностью 1-1,5 Тесла в семикорональной проекции (параллель к линии соединения верхних дорзальных углов тел позвонков S1-S3). Технические параметры для режима Т1: TR/TE: 500/10 ms; T1 FS: TR/TE: 660/16 ms; STIR TR/TE/TI: 4000/60/150 ms. Толщина среза 3 или 4 мм.

#### Костный отек или остеит

ОКМ выглядит как гиперинтенсивный сигнал в режиме STIR или гипоинтенсивный сигнал в режиме T1. Для диагностики сакроилиита в режиме STIR достаточно наличия нескольких областей гиперинтенсивного сигнала на одном срезе или одной области гиперинтенсивного сигнала на двух и более последовательных срезах. Чем выше



Рис. 2. Остеит (красные стрелки) КПС на MPT в режиме STIR, T1 постконтраст с подавлением сигнала от жировой ткани. Введение гадолиния позволяет обнаружить внутрисуставные измения – синовит (желтая стрелка)



Е.А. Гармиш

И.Н. Тютюнник

интенсивность сигнала, тем больше соответствие выявленных изменений активному сакроилииту. Наибольшая интенсивность сигнала при ОКМ сопоставима с интенсивностью сигнала от кровеносных сосудов и ликвора. Гиперинтенсивный сигнал на Т1 FS изображении с введением KA соответствует избыточной васкуляризации и расценивается как активный сакроилиит (рис. 2) ОКМ, как правило, локализуется периартикулярно — субхондральный отек костного мозга.

Сигнал от костной ткани в области крестца между фораминальными отверстиями рассматривается в качестве эталона как вариант нормы.

ОКМ как индикатор активного сакроилиита может выявляться при сакроилиите любого происхождения, в том числе инфекционного. ОКМ может ассоциироваться со структурными изменениями, такими как эрозии.

#### CHAORUM

В режиме STIR невозможно дифференцировать синовит и физиологическое наличие суставной жидкости. Для диагностики синовита используется режим Т1 FS-постконтраст, при котором синовит определяется как гиперинтенсивный сигнал в синовиальной части КПС (интенсивность подобна сигналу от кровеносных сосудов, рис. 3). Выявления только синовита без ОКМ недостаточно для постановки диагноза сакроилиита по данным рекомендациям.

#### Энтезит

Энтезит выглядит как гиперинтенсивный сигнал в режиме STIR и/или постконтрастном T1 FS изображении в области прикрепления связок и сухожилий к кости, включая ретроартикулярное пространство (рис. 4). Область сигнала может распространяться до костного мозга и мягких тканей.

За пределами КПС локализация энтезитов может быть различной: в связочном аппарате межпозвоночных дисков, сочленении рукоятки с телом грудины, области прикрепления связок к остистым отросткам позвонков, вертеле бедренной кости, надколенниках, ключице; пяточных костях.

#### Капсулит

Характеристики МР-сигнала при капсулите аналогичны показателям при синовите. Отличия в локализации. Изменения сосредоточены в области передней и задней части капсулы сустава. В передней части суставная капсула постепенно переходит в надкостницу подвздошной кости и крестца и соответствует энтезису. МР-сигнал при капсулите может распространяться медиально и латерально в область периоста (рис. 5).

#### Дифференциальная диагностика воспалительных изменений

В основном дифференциальную диагностику воспалительных изменений необходимо осуществлять с инфекционными процессами и реактивными изменениями.

При проведении дифференциальной диагностики следует учитывать, что активные воспалительные изменения при



Рис. 3. Синовит. Гиперинтенсивный сигнал (белые стрелки) в режиме T1 FS постконтраст в синовиальной части КПС (аналогичный сигналу от кровеносных сосудов и ликвора)

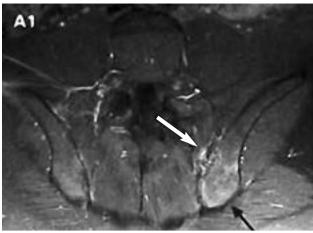




Рис. 4. Энтезит межостистых связок (белые стрелки) в режиме T1 FS постконтраст + остеит подвздошной кости слева (черные стрелки). А1 – корональный срез, А2 – аксиальный срез

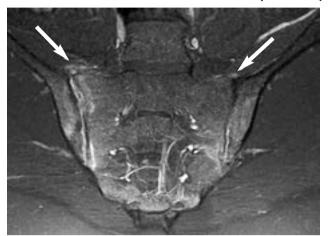


Рис. 5. Капсулит (стрелки) в режиме T1-FS постконтраст

СпА обычно ограничены анатомическими структурами КПС и не выходят за анатомические границы. При инфекционном сакроилиите основными отличиями являются преимущественная односторонность поражения и распространение гиперинтенсивного МР-сигнала вне анатомических границ сустава на область мягких тканей (рис. 6). В случае переломов костей таза или при опухолевых процессах (например, при остеосаркоме) может возникать реактивный сакроилиит (рис. 7). При остеоартрозе КПС у пожилых пациентов иногла могут определяться небольшие очаги ОКМ слабой интенсивности вдоль суставной щели.



Связки, окруженные сосудами, могут быть ошибочно интерпретированы как воспаленные. В некоторых случаях могут возникать артефакты, так называемый «эффект катушки», когда сигнал от нормальных структур может быть гиперинтенсивным. При использовании семикорональной проекции «эффект катушки» чаще наблюдается в нижней части крестца и иногда подвздошной кости. Также он распространяется на мягкие ткани.

#### Структурные изменения

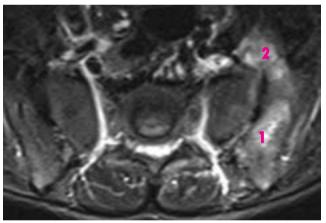
В целом все структурные изменения не являются специфическими при СпА, они указывают на очаги предшествующего воспаления.

#### Субхондральный склероз

Область склероза визуализируется как область низкоинтенсивного или изоинтенсивного сигнала при использовании всех режимов (T1, STIR, T1-постконтраст). Интенсивность сигнала не изменяется после введения КА. Субхондральный склероз, являющийся атрибутом СпА, должен распространяться, как минимум, на 5 мм вглубь от суставной щели (рис. 8). Небольшие области периартикулярного склероза могут наблюдаться и у здоровых пациентов (физиологический склероз).

#### Жировая инфильтрация

Отложения жировой ткани характеризуются повышением интенсивности МР-сигнала (светлый сигнал) в режиме Т1



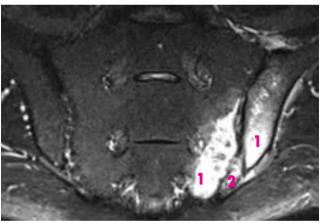
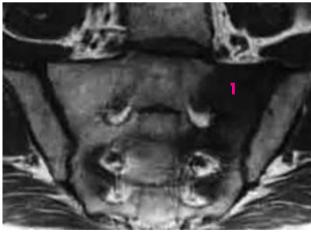


Рис. 6. Туберкулезный сакроилиит в режиме STIR (диагноз подтвержден интраоперационно). Поражение костей (1) и мягких тканей (2)



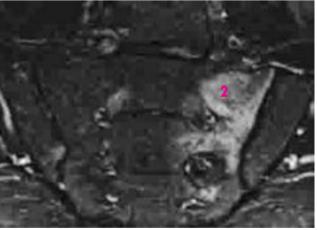


Рис. 7. Остеопоротический перелом крестца. Реактивный сакроилиит в режиме Т1 (1 – темный сигнал) и STIR (2 – светлый сигнал)

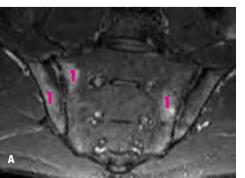








Рис. 10. Множественные области ОКМ (светлый сигнал – 1) в режиме STIR на одном срезе (часть A) и односторонняя локализация изменений на последовательных срезах (часть Б)



Рис. 8. В режиме Т1 жировая инфильтрация (1 – светлый сигнал), эрозия (красная стрелка – темный сигнал) и субхондральный склероз (белая стрелка) у пациента с АС продолжительностью 10 лет

(рис. 8). Жировые отложения образуются в результате этерификации жирных кислот в очаге воспаления. Это неспецифичный симптом, указывающий на очаги предшествующего воспаления.

#### Эрозии

Эрозией называется любой краевой дефект кости. Эрозии могут наблюдаться и в хрящевой части. Первично возникают как единичные изменения. При слиянии эрозий может отмечаться «псевдорасширение» суставной щели. МР-признак эрозий: низкоинтенсивный (темный) сигнал в режиме T1 ВИ и высокоинтенсивный – в режиме STIR, если есть активный воспалительный процесс (рис. 8). Режимы T2 GE и T1 FS могут быть более информативными для идентификации эрозий.

#### Костный анкилоз

Костные мостики или анкилоз выглядят как зона низкоинтенсивного сигнала во всех МР-режимах, иногда окруженная областью высокоинтенсивного сигнала в режиме Т1 (вследствие жировой инфильтрации костного

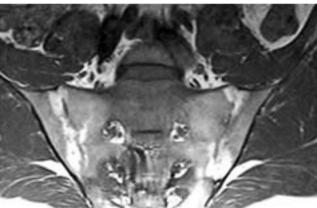


Рис. 9. Анкилоз в режиме Т1ВИ

мозга) (рис. 9). Костные выросты, расположенные друг напротив друга в просвете суставной щели, могут консолидироваться, образуя костные мостики. При наличии нескольких близко расположенных костных мостиков нарушается четкость контура суставной щели.

При МРТ КПС наиболее информативным в диагностике сакроилиита является использование режима Т1 ВИ с или без контрастирования и режима STIR. Наличие ОКМ в типичных анатомических областях (субхондрально или периартикулярно) при использовании режима STIR или остеита в режиме Т1 постконтраст достаточно для постановки диагноза сакроилиита. Для диагностики сакроилиита в режиме STIR достаточно нескольких областей гиперинтенсивного сигнала на одном срезе или одной области гиперинтенсивного сигнала на двух и более последовательных срезах (рис. 10). Присутствия других воспалительных изменений (энтезита, синовита, капсулита) без наличия ОКМ не достаточно для постановки диагноза сакроилиит. Для диагностики энтезита, синовита, капсулита более информативно использовать режим T1 с подавлением жира и обязательным введением контрастного агента. Структурные изменения являются следствием предшествующего воспаления.

# Лечение ревматоидного артрита биологическими препаратами: общие стратегии и важные нюансы

Все более широкое внедрение в клиническую практику биологических препаратов (БП) предполагает умение врача корректно назначать данную терапию в различных ситуациях. Как правильно выбрать препарат и снизить риск развития осложнений на фоне проводимого лечения – эти и другие вопросы обсуждались в ходе научного симпозиума, состоявшегося в рамках научнопрактической конференции «Инновационные технологии лечения в ревматологии с позиции доказательной медицины» (30-31 октября 2014 года, г. Киев).

Доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и ревматологии Национальной академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Неонила Михайловна Шуба представила доклад «Монотерапия биологическими агентами ревматоидного артрита (PA)».



— Агрессивное использование в терапии РА традиционных базисных болезньмодифицирующих препаратов и внедрение в клиническую практику БП привели к «жесткому контролю воспаления», достижению клинического эффекта, снижению радиографического прогрессирования РА и, как следствие, — к уменьшению частоты случаев инвалидности и нетрудоспособности. Международный консенсус по применению биологических агентов в лечении ревматических заболеваний ежегодно обновляется с добавлением новых агентов и расширением показаний для уже внедренных в клиническую практику препаратов.

Согласно обновленным рекомендациям EULAR (2013) БП (блокаторы фактора некроза опухоли (ФНО)/абатацепт/тоцилизумаб

или ритуксимаб при определенных условиях) назначают пациентам с РА при недостаточной эффективности синтетических базисных препаратов, используемых в первой фазе лечения (недостижение терапевтической цели после 6 мес лечения или отсутствие улучшения статуса через 3 мес), а также при непереносимости базисных препаратов и наличии у больных неблагоприятных прогностических факторов.

Неблагоприятные прогностические факторы включают повышение уровня ревматоидного фактора (РФ), наличие антицитруллиновых антител в крови, высокую активность заболевания, раннюю деструкцию суставов. При наличии неблагоприятных факторов на фоне РА лечение можно начинать с применения БП без предшествующего назначения синтетических базисных препаратов, однако вопрос об использовании данной тактики следует рассматривать лишь в исключительных случаях.

В рекомендациях EULAR 2013 года отмечается отсутствие преимуществ у какого-либо биологического агента по сравнению с другими в лечении РА. В этих рекомендациях отдается предпочтение назначению комбинированной терапии, включающей биологические агенты и синтетические базисные препараты. Это относится прежде всего к блокаторам ФНО, ритуксимабу и абатацепту, поскольку в исследованиях показано, что эффективность монотерапии этими препаратами у больных РА не превышает таковую метотрексата (МТ). Из всего перечня агентов только блокатор рецепторов интерлейкина-6 (ИЛ-6R) тоцилизумаб продемонстрировал большую эффективность в качестве монотерапии по сравнению с МТ или другими синтетическими базисными противовоспалительными препаратами. В прямом сравнительном исследовании среди пациентов с РА, прекративших прием МТ, продемонстрировано, что монотерапия тоцилизумабом более эффективна по сравнению с монотерапией адалимумабом по большинству конечных точек.

ИЛ-6 играет важную роль в патогенезе РА и синтезе аутоантител, активации Т- и В-лимфоцитов, синовиоцитов с развитием синовита. ИЛ-6 стимулирует также образование сосудисто-эндотелиального фактора роста и ангиогенез. Дефицит ИЛ-6 препятствует развитию коллаген-индуцированного артрита. Повышение уровня сывороточного ИЛ-6 и экспрессии ИЛ-6R четко коррелирует с активностью процесса при РА, а высокий уровень ИЛ-6/ИЛ-6R в синовиальной жидкости ассоциируется с процессом разрушения суставов при этом заболевании.

ИЛ-6 участвует в патогенезе развития остеопороза, индуцируя экспрессию мембранного белка RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) синовиальными фибробластами и остеобластами, что способствует активации остеокластов и продукции провоспалительных белков. Кроме того, ИЛ-6 увеличивает выработку фибриногена с развитием фиброзных изменений в области суставов, амилоидного протеина (развитие амилоидоза) и гепсидина, что приводит к возникновению анемии.

В отличие от ингибирования ФНО блокада ИЛ-6R обеспечивает влияние не только на клеточный, но и на гуморальный иммунитет. В частности, это показано в одном из экспериментальных исследований, в котором наблюдалось снижение частоты мутации иммуноглобулиновых рецепторов у В-клеток памяти, т.е. снижение антителообразования на фоне блокады ИЛ-6R. В то же время блокада ФНО не влияла на эти показатели. (Petra Roll et al., 2011).

Таким образом, блокада синтеза ИЛ-6 или ИЛ-6R при лечении PA обеспечивает воздействие на центральные звенья патогенеза PA и устраняет ряд неблагоприятных плейотропных эффектов ИЛ-6.

Тоцилизумаб — хорошо изученный в клинических и экспериментальных исследованиях блокатор ИЛ-6R, который продемонстрировал преимущества перед другими БП

В прямом сравнительном исследовании ADACTA с участием больных PA, прекративших прием MT, показано, что монотерапия тоцилизумабом более эффективна по сравнению с монотерапией блокатором ФНО адалимумабом в снижении активности PA.

Тоцилизумаб — единственный БП, обладающий доказанной более высокой эффективностью в лечении РА при применении в монотерапии по сравнению с МТ и другими синтетическими базисными препаратами. Это, в частности, подтверждено в исследовании SATORI с участием пациентов с активным РА и неадекватным ответом на МТ, у которых применение тоцилизумаба способствовало увеличению частоты достижения стойкой ремиссии заболевания. По данным исследования АСТ-RAY, у больных РА, получавших монотерапию тоцилизумабом, удалось достичь клинического и рентгенологического ответа, сопоставимого с результатами комбинированной терапии тоцилизумабом и МТ.

В ходе исследования DREAM установлено, что монотерапия тоцилизумабом может обеспечивать безбиологическую ремиссию/низкую активность PA без сопутствующего применения базисных противовоспалительных препаратов. Полученные данные особенно важны, учитывая, что использование БП в монотерапии сопряжено с более низкой частотой развития инфекционных осложнений по сравнению с их применением в комбинации с МТ.

Согласно результатам исследования SURPRISE с участием пациентов с PA и непереносимостью МТ монотерапия тоцилизумабом сопровождалась более низкой частотой развития тяжелых инфекций и серьезных нежелательных явлений по сравнению с комбинированным лечением.

Постмаркетинговое исследование тоцилизумаба у 3881 больного с РА в Японии (Такао Коіке et al., 2011) показало, что терапия тоцилизумабом является приемлемой и безопасной при лечении РА, однако этот препарат, как и другие БП, необходимо использовать с учетом соотношения польза/риск во избежание развития серьезных инфекций у пациентов пожилого возраста и лиц, получающих высокие дозы глюкокортикоидов (ГК) или имеющих патологию дыхательной системы.

Применение БП, особенно в комбинации с базисными синтетическими препаратами, приводит к повышению риска заболеваемости гриппом, поэтому очень важным является решение вопроса о возможности проведения вакцинации.

В исследовании S. Mori et al. (2012) подтверждено, что тоцилизумаб не ухудшает иммунный ответ на вакцинацию против гриппа, которая считается эффективной у пациентов с PA, получающих терапию тоцилизумабом с или без MT.

Таким образом, в соответствии с современными рекомендациями EULAR по лечению РА БП должны использоваться преимущественно в комбинации с МТ или другими синтетическими базисными препаратами, однако комбинированное лечение может не подходить для значительной группы пациентов. У больных с показаниями к назначению монотерапии БП препаратом выбора может быть тоцилизумаб, и в отношении этого существуют убедительные доказательства.

Обоснованиями для назначения монотерапии тоцилизумабом являются:

- невозможность приема традиционных синтетических базисных препаратов в связи с развитием побочных эффектов (гастроинтестинальная патология, анемия и др.) или высокой активностью PA;
- неэффективность МТ и других базисных препаратов, а также блокаторов ФНО, ритуксимаба:
- желание больного достичь быстрого эффекта без предварительного использования традиционных базисных препаратов.

Пути достижения баланса между пользой и риском при лечении пациентов с РА в клинической практике были рассмотрены в докладе кандидата медицинских наук Татьяны Александровны Ковганич (Городской ревматологический центр Александровской клинической больницы, г. Киев).



— Наличие у пациентов сопутствующих заболеваний и состояний, возникновение осложнений на фоне применения базисных синтетических препаратов или их неэффективность нередко ставят перед практическим врачом вопрос об изменении стратегии лечения. Кроме того, особую актуальность приобретает проблема профилактики осложнений, развивающихся в ходе лечения, — увеличения частоты возникновения инфекций, развития анемий, остеопороза и др. Например, данные MEDLINE, EMBASE, Cochrane, докладов, представленных на конгрессах ACR и EULAR, позволяют прийти к заключению о том, что у пациентов с РА, получающих блокаторы ФНО, значительно повышен риск реактивации герпесной инфекции (до 61%). Развитие герпетичес-

кой инфекции может быть связано и с применением других БП, что свидетельствует о необходимости систематического профилактического лечения пациентов с этой инфекцией в анамнезе и проведения вакцинации при ее отсутствии.

Таким образом, при ведении пациентов с ревматическими заболеваниями следует использовать мультидисциплинарный и гибкий подход, предполагающий контроль эффективности лечения, своевременную замену препаратов, назначение сопроводительной терапии, направленной на снижение риска развития осложнений.

Согласно данным обзора зарубежных регистров монотерапия БП (тоцилизумаб, этанерцепт, адалимумаб, цертолизумаб) при лечении РА используется почти в 30% случаев, при этом чаще всего назначают тоцилизумаб.

В докладе проиллюстрирован клинический случай: у пациентки с тяжелым течением РА, потребовавшим протезирования тазобедренного сустава, хирургической коррекции деформаций пальцев стоп и постоянного приема обезболивающих препаратов, оказалась неэффективной терапия сульфасалазином и гидроксихлорохином, а МТ был отменен в связи с учащением рецидивов герпетической инфекции. Возможности базовых препаратов в данной ситуации были исчерпаны, что стало поводом для рассмотрения вопроса о назначении иммунобиологической терапии и выборе препарата.

Пациентке был назначен тоцилизумаб внутривенно капельно 1 раз в 4 нед из расчета 4 мг/кг массы тела (200 мг при весе 52 кг)\*. Помимо этого, в схему лечения были включены: преднизолон в дозе 15 мг с последующим снижением дозы, диклофенак 100 мг, препараты кальция, бисфосфонаты. В ходе наблюдения в течение 18 мес продемонстрировано достижение стойкой ремиссии на фоне проводимой терапии по критериям DAS28. Также проведенная терапия позволила полностью отменить ГК, перейти на периодический прием нестероидных противовоспалительных препаратов — НПВП (по требованию), достичь стойкой ремиссии герпетической инфекции.

Этот клинический случай подтверждает полученные ранее результаты клинических исследований с применением тоцилизумаба. Так, в исследовании SPARE-1 лечение тоцилизумабом у пациентов с PA, получающих  $\Gamma$ K в дозах >5 мг/сут, позволило снизить дозу последних в течение 12 мес без повышения активности заболевания более чем в 40% случаев.

Накопленные к настоящему времени научные данные не позволяют с уверенностью говорить о преимуществах какого-либо БП в снижении риска неблагоприятных явлений, связанных с терапией, однако есть сведения, требующие пристального внимания и дальнейшего изучения. Например, установлено, что в геноме герпесвируса человека (8 тип), вызывающего саркому Капоши, первичную лимфому серозных полостей и болезнь Кастлемана, закодирован вирусный ИЛ-6, который воздействует на клетки человека и воспроизводит практически те же эффекты, что и человеческий ИЛ-6. В связи с этим вызывает интерес уникальный механизм действия тоцилизумаба, который

**68** Тематичний номер • Лютий 2015 р.

<sup>\*</sup>В инструкции для медицинского использования препарата Актемра® на территории Украины зарегистрирована доза 8 мг/кг.

www.health-ua.com PEBMATOЛОГІЯ • КОНФЕРЕНЦІЯ

в 2005 году был зарегистрирован на японском фармацевтическом рынке как препарат для лечения болезни Кастлемана.

Старший научный сотрудник отдела некоронарогенных заболеваний сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, кандидат медицинских наук Елена Алексеевна Гармиш посвятила свой доклад проблеме развития анемии при РА.



Своевременная коррекция анемии у пациентов с РА — важный аспект лечения этого заболевания. Распространенность анемии варьирует от 30 до 70% и имеет тенденцию к уменьшению в последние 20 лет, с момента внедрения в клиническую практику агрессивной стратегии лечения, в том числе с применением биологических агентов. Среди причин анемии выделяют дефицит факторов гемопоэза (железа, витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты), хроническое воспаление (анемия хронического заболевания), аутоиммунные процессы (аутоиммунная гемолитическая анемия) и токсическое действие лекарственных средств (апластическая анемия). Предикторами развития анемии хронического заболевания (АХЗ) являются высокая активность РА.

определенная по DAS28, серопозитивность по РФ, прием ГК и неселективных НПВП, а также сопутствующие гематологические расстройства (В. Moller et al., 2014). Индуктором АХЗ является белок гепсидин — основной железорегулирующий гормон человеческого организма. Впервые белок, который впоследствии был назван гепсилином (hep - печень, cidin - антимикробные свойства), выделил из мочи С.Н. Рагк в 2000 г. при изучении антимикробных свойств биологических жидкостей организма. В 2001 г. Pigeon изучил взаимосвязь гепсилина и метаболизма железа. Под влиянием провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-6, ИЛ-1) и бактериальных липополисахарилов гепсилин угнетает всасывание железа в тонком кишечнике и высвобождение его макрофагами. В результате в организме образуется относительный дефицит железа, когда отмечается его избыток в депо и низкая доступность для гемопоэза. Считается, что АХЗ носит, как правило, нормоцитарный и умеренный гипохромный характер, содержание железа в сыворотке при этой анемии может быть незначительно уменьшено. Интересно, что общая железосвязывающая способность сыворотки у этих больных обычно находится в пределах нормы или умеренно снижена, а концентрация ферритина соответствует норме или несколько повышена. Для АХЗ также характерно снижение уровня растворимых трансферриновых рецепторов и сывороточного трансферрина, а также увеличение содержания свободного протопорфирина в эритроцитах. В костном мозге число сидеробластов, как правило, снижено до 5-20% от общего количества нормобластов, а число содержащих гемосидерин макрофагов повышено. Дифференциальная диагностика АХЗ и железодефицитной анемии имеет важное практическое значение, поскольку определяет адекватную терапевтическую тактику.

Успешное лечение основного заболевания, обусловившего развитие анемии, как правило, позволяет нормализовать имеющиеся гематологические нарушения.

Препаратом выбора для лечения пациентов с РА и АХЗ является блокатор ИЛ-6 — тоцилизумаб. По данным исследования AMBITION, в котором 673 пациента получали монотерапию тоцилизумабом или МТ в течение 24 недель, прирост уровня гемоглобина составил в среднем 0,1 г/дл в группе метотрексата и 11,2 г/дл в группе тоцилизумаба. В данном исследовании наблюдалась обратная связь между уровнем С-реактивного белка (СРБ) и гемоглобина.

В исследовании ADACTA изучалась эффективность монотерапии тоцилизумабом и адалимумабом у больных с непереносимостью МТ. В исследование включили 325 пациентов со средней длительностью заболевания около 7 лет, 75% из них были серопозитивны, 56% больных принимали ГК. В течение 24 недель лечения анемия была купирована у 65% пациентов в группе тоцилизумаба и у 44% — в группе адалимумаба.

Высокая эффективность тоцилизумаба в купировании АХЗ подтверждена в длительном (5-летнем) открытом исследовании STREAM, в которое включили 143 пациента в возрасте 54,3 года с длительностью болезни 9,9 года при высокой активности заболевания (DAS28 исходно 6,7). В течение 5 лет уровень гемоглобина в среднем увеличился со 113 до 132 г/л. Анемия была купирована у всех пациентов.

Японскими исследователями Soken-Nakazawa J. Song и соавт. было проведено исследование, посвященное сравнительной оценке эффективности терапии тоцилизумабом и блокаторами ФНО у больных с активным РА и анемией. У 93 пациентов с РА на фоне терапии тоцилизумабом и блокаторами ФНО проводилась оценка сывороточных уровней железа и связанных с его метаболизмом показателей, включая гепсидин. С помощью метода полимеразной цепной реакции определялась цитокин-индуцированная экспрессия mRNA гепсидина печеночными клетками. Диагноз анемии устанавливался по критериям ВОЗ: снижение Нb ≤130 г/л у мужчин и Нb ≤120 г/л у женщин. 47 пациентов получали тоцилизумаб 8 мг/кг 1 раз в 4 недели, 46 больных получали блокаторы ФНО (22 – этанерцепт, 14 – инфликсимаб и 11 – адалимумаб). Анемия была выявлена у 66% пациентов. Уровень гепсидина у больных с анемией был достоверно выше, чем у здоровых лиц. Уровень Нь отрицательно коррелировал с уровнем СРБ и DAS28. В процессе терапии улучшение лабораторных показателей наблюдалось в обеих группах. Тоцилизумаб значительно превосходил по эффективности блокаторы ФНО. Так, в группе тоцилизумаба средний прирост уровня гемоглобина в конце лечения вдвое превысил результаты группы блокаторов ФНО и составил 1,4 и 0,7 г/дл соответственно (p<0,01). Аналогичные результаты были получены при оценке динамики снижения уровня сывороточного гепсидина на 0, 2, 8 и 16-й нелеле, гле топилизумаб (-82, 62, 80 и 86% соответственно от исходного уровня) значительно превосходил блокаторы ФНО (-56, 39, 55 и 50% от исходного уровня). Данный факт нашел объяснение по результатам экспериментальной части указанного исследования. Так, инкубация печеночных клеток с тоцилизумабом приводила к снижению уровней ИЛ-6, ФНО-а, ИЛ-1В и нормализации уровня гепсидина. Инкубация с инфликсимабом снижала уровень гепсидина незначительно, но влияла на экспрессию mRNA ИЛ-6, что опосредованно приводило к нормализации показателей. Таким образом, при лечении АХЗ блокаторы ФНО действуют опосредованно через ИЛ-6. В соответствии с полученными данными у пациента с РА и сопутствующей АХЗ при выборе терапии необходимо отдавать предпочтение блокаторам ИЛ-6 тоцилизумабу.

В заключение необходимо отметить, что анемия при РА многофакторна. Диагноз АХЗ требует исключения других причин, таких как дефицит факторов гемопоэза, токсические эффекты лекарственных средств, скрытая кровопотеря, онкологическая патология. При лечении пациентов с РА и истинной АХЗ препаратом выбора является блокатор ИЛ-6 — тоцилизумаб.

Подготовила **Наталья Очеретяная** 

Статья напечатана по заказу ООО «Рош Украина».



#### ПРЕСС-РЕЛИЗ

# В Украине зарегистрирована новая лекарственная форма препарата Актемра® для подкожного введения для лечения ревматоидного артрита умеренной или высокой активности

Первый биологический препарат — антагонист рецепторов интерлейкина-6 (ИЛ-6) — теперь доступен для подкожного и внутривенного введения как в монотерапии, так и в комбинированной терапии.

В 2015 году лекарственная форма препарата Актемра® компании «Рош» (тоцилизумаб) для подкожного введения была зарегистрирована в Украине для лечения пациентов с РА умеренной или высокой активности и предшествующим неадекватным ответом или непереносимостью предшествующей терапии.

В 2014 году лекарственная форма препарата Актемра® компании «Рош» (тоцилизумаб, известный в странах ЕС как RoACTEMRA) для подкожного введения была одобрена Европейской комиссией для лечения пациентов с ревматоидным артритом (РА).

После получения одобрения Актемра® стала первым биологическим препаратом – ингибитором рецепторов ИЛ-6, доступным для подкожного и внутривенного введения как в монотерапии, так и в комбинированной терапии.

«Одобрение комиссией подкожной формы препарата Актемра® в Европе является важным шагом, так как обеспечивает врачам и пациентам гибкость выбора метода лечения в соответствии с их потребностями, – отметила Сандра Хорнинг, доктор медицинских наук, руководитель глобального отдела разработки продуктов и главный специалист по медицинским вопросам «Рош». – Вместе со своими врачами пациенты могут выбрать, вводить ли препарат Актемра® самостоятельно в домашних условиях или в клинике».

Одобрение основано на результатах исследований III фазы SUMMACTA и BREVACTA. Исследование SUMMACTA показало, что по эффективности и безопасности подкожная форма препарата Актемра® сопоставима с внутривенной формой.

Кроме того, изучение подкожной формы препарата Актемра® продемонстрировало значительно более высокую эффективность, включая ответ по критериям АСR и снижение прогрессирования разрушения суставов по сравнению с плацебо в исследовании BREVACTA.

Лекарственная форма для подкожного введения доступна в Европе в виде предварительно заполненного шприца. В 2013 году подкожная форма препарата была разрешена в Японии и США.

#### О ревматоидном артрите

PA – это аутоиммунное заболевание, которым страдают около 40 млн человек во всем мире. При PA развивается хроническое воспаление суставов, они становятся болезненными и припухшими, а по мере повреждения хрящевой и костной ткани увеличивается степень нетрудоспособности пациентов.

#### О препарате Актемра® (тоцилизумаб)

Препарат Актемра® представляет собой первое гуманизированное моноклональное антитело к рецепторам ИЛ-6, одобренное для применения в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом для лечения РА умеренной или высокой активности у взрослых пациентов с неадекватным ответом на лечение либо непереносимостью предшествующей терапии одним или несколькими ББМП или ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО).

Обширная программа клинической разработки препарата Актемра® включала пять клинических исследований III фазы, проводившихся в 41 стране с участием более 4 тыс. больных РА. Кроме того, исследование IV фазы ADACTA продемонстрировало превосходство препарата Актемра® (в форме для внутривенного введения) над адалимумабом в режиме монотерапии в отношении уменьшения объективных и субъективных признаков РА у пациентов с непереносимостью МТ либо у тех, у кого дальнейшее лечение МТ было признано неэффективным или нецелесообразным. Общий профиль безопасности обоих препаратов согласован с опубликованными ранее данными. Эти данные были признаны в последних рекомендациях Европейской антиревматической лиги по лечению РА, в которых Актемра® рекомендована в качестве препарата первой линии биологической терапии и выделена для применения в режиме монотерапии.

Препарат Актемра® в форме для внутривенного введения также одобрен для лечения активного системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА) и полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита (пЮИА) у пациентов в возрасте 2 лет и старше.

Актемра® – результат совместной исследовательской работы компаний «Pow» и Chugai Pharmaceutical. Данный препарат одобрен в Японии с апреля 2005 года для лечения болезни Каслмана с последующим одобрением в 2008 году для лечения РА, сЮИА и пЮИА. С момента выхода на рынок лечение препаратом Актемра® получили более 275 тыс. пациентов. Препарат Актемра® одобрен в Европейском Союзе и ряде других стран, в том числе США, Китае, Индии, Бразилии, Швейцарии и Австралии.

#### «Рош» в иммунологии

Препараты для лечения иммунологических заболеваний компании «Рош» включают медикаменты для лечения РА – Мабтера/Ритуксан (ритуксимаб) и Актемра/RoACTEMRA (тоцилизумаб), для лечения бронхиальной астмы (БА) – Ксолар (омализумаб) и для лечения муковисцидоза – Пульмозим (дорназа альфа).

В дополнение к портфелю одобренных иммунологических препаратов компания «Рош» развивает новые молекулы (этролизумаб для лечения язвенного колита, лебрикизумаб для лечения тяжелой БА).

#### О компании «Рош»

Компания «Рош» – лидер в области медицинских исследований благодаря объединению двух подразделений – фармацевтики и диагностики, является одним из ведущих производителей биотехнологических лекарственных препаратов, направленных на лечение онкологических заболеваний, иммунологической патологии, инфекционных, аутоиммунных воспалительных заболеваний, нарушений центральной нервной системы и обмена веществ. «Рош» также является мировым лидером в производстве оборудования и реактивов для лабораторной и гистологической диагностики онкологических заболеваний. Развитие персонализированной медицины позволяет компании «Рош» производить инновационные препараты и современные средства диагностики, которые спасают жизнь пациентам, значительно продлевают и улучшают качество их жизни. Основанная в 1896 году в Базеле (Швейцария), компания «Рош» вносит важный вклад в мировую систему здравоохранения в течение более чем столетия. Двадцать четыре лекарства, разработанные «Рош», включены в перечень основных лекарственных средств ВОЗ для удовлетворения приоритетных мировых медико-санитарных потребностей (WHO Essential Medicines List).

В 2013 году штат сотрудников компании составлял более 85 тыс. человек. Инвестиции в исследования и разработки достигли более 8,7 млрд швейцарских франков, а объем продаж группы компаний «Рош» – 46,8 млрд швейцарских франков. Компании «Рош» принадлежат компания Genentech (США) и контрольный пакет акций компании Chugai Pharmaceutical (Япония).

Дополнительную информацию о компании «Рош» в Украине можно получить на сайте <u>www.roche.ua.</u>

Список литературы находится в редакции.

# Протекция хрящевой ткани при остеоартрите коленного сустава:

Остеоартрит (ОА) относится к числу наиболее распространенных заболеваний суставов и служит одной из основных причин утраты трудоспособности (J. Bijlsma et al., 2011). Чаще всего ОА поражает коленный сустав (КС). Так, в общей популяции манифестный ОА КС диагностируют у каждого четвертого человека (D. Pereira et al., 2011). Именно поэтому данная патология служит моделью для клинических рекомендаций, которые разрабатываются авторитетными профессиональными организациями, в частности Европейской лигой по борьбе с ревматизмом (EULAR; K. Jordan et al., 2003), Американской коллегией ревматологии (ACR; M. Hochberg et al., 2013), Международным обществом по изучению OA (OARSI; W. Zhang et al., 2007, 2008, 2010; T. McAlindon et al., 2014) и др.

Поскольку подобных рекомендаций разработано уже достаточно много, возникает необходимость в их систематизации и создании единого общепризнанного терапевтического алгоритма. Как правило, в практических руководствах после описания метода приводят его доказательную базу, однако приоритетность в назначении различных лекарственных средств не рассматривается, часто намеренно. Действительно, до сих пор было проведено лишь несколько рандомизированных клинических испытаний (РКИ), в которых оценивали эффективность того или иного метода лечения у пациентов, отвечающих на стартовую терапию. Кроме того, исследований, изучавших условия назначения соответствующих лекарственных средств, выполнено недостаточно. Следовательно, выбор лечения ОА пока основывают, во-первых, на индивидуализированной оценке больного, учитывающей его потребности и предпочтения, а во-вторых, на субъективной интерпретации врачами доказательной базы терапевтического метода. Между тем тщательный анализ имеющихся данных позволяет установить приоритет в назначении различных лекарственных средств и разработать логически обоснованное, алгоритмизированное руководство для врачей. Подобное руководство, адаптированное для использования в странах Европы (W. Zhang et al., 2008, 2010; T. McAlindon et al., 2014), должно быть создано на основе международных, европейских и национальных рекомендаций.

Такую задачу поставило перед собой ESCEO (О. Bruyere et al., 2014), которое организовало рабочую группу, состоящую из 13 экспертов: 11 ревматологов (8 из стран ЕС, 2 из США, 1 из Канады), 1 клинического эпидемиолога и 1 специалиста в области клинических исследований; все они имели опыт сбора, анализа и трактовки данных РКИ, в которых изучались пациенты с OA. ESCEO – некоммерческая организация, ее целью является обеспечение практикующих врачей доказательными данными, касающимися заболеваний костной ткани, суставов и мышц. При этом разработку практических рекомендаций ESCEO ocyществляет исходя из того, что практикующие специалисты и вспомогательный персонал должны организовывать свою повседневную работу на основе принципов доказательной медицины и с учетом экономической целесообразности. ESCEO получает ряд образовательных грантов от фармацевтических компаний, что, однако, не влияет на его деятельность. Так, представленный в настоящем обзоре алгоритм лечения ОА КС был разработан независимо от финансирующих организаций, которые, следовательно, не участвовали в подготовке этого алгоритма ни на одном из ее этапов. Кроме того, все эксперты рабочей группы согласились предоставить информацию о любом потенциально возможном конфликте интересов при подготовке соответствующей публикации.

Необходимым условием для начала терапии ОА КС служит его диагностика, основанная, например, на обновленных рекомендациях EULAR (W. Zhang et al., 2010). Во всех разработанных на сегодняшний день руководствах настоятельно рекомендуется использовать комбинированную терапию, включающую как немедикаментозные, так и

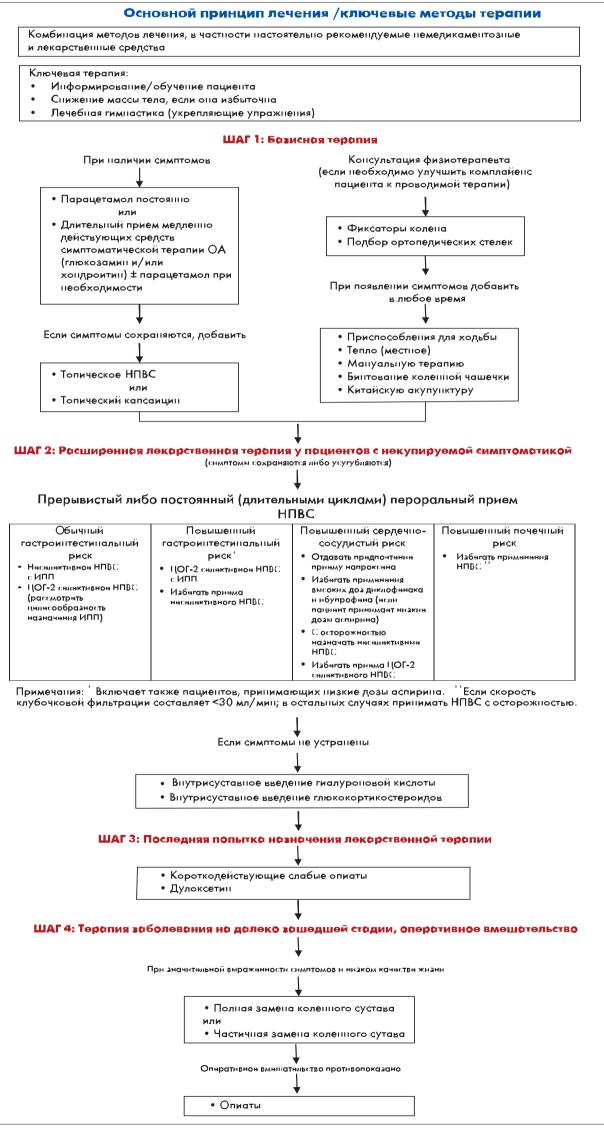


Рис. Алгоритм лечения ОА КС

.

Примечания: НПВС – нестероидное противовоспалительное средство; ИПП – ингибитор протонной помпы; ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2.

# TEPADJEKC

ПОСЛІДОВНЕ ЛІКУВАННЯ СИМПТОМІВ ОСТЕОАРТРОЗУ



"До складу Терафлеко Адеано", на відміну від Терафлеко", входить ібупрофе

Реклама лікарського засобу. Ресстраційне посвідчення МОЗ України № UA/7749/01/01 від 29:12:2012, № UA/4142/01/01 від 13:12:2010. Перед застосуванням обов'язково ознайомтесь з інструкцією, що додається, та проконсультуйтеся з лікарем. Зберігати в місціїх, недоступних для дітей. Інформація для спеціалістів



ревматологія • рекомендації Здоров'я<sup>®</sup> України<sup>®®</sup>

# Протекция хрящевой ткани при остеоартрите коленного сустава: фокус на хондропротекторы

#### Продолжение. Начало на стр. 70.

лекарственные средства. Такой подход, являясь принципиальной позицией рабочей группы ESCEO, обосновывает необходимость применения алгоритма лечения ОА КС, который предотвратит ошибки при выборе врачом того или иного метода терапии. Рабочая группа ESCEO адаптировала и дополнила ключевые положения NICE (2008) по стартовому лечению пациентов с ОА КС, которые сводятся к следующему.

#### 1. Обучение пациента и обеспечение его доступа к соответствующей информации.

Иными словами, больной должен получить знания о причинах заболевания, целях лечения и реально достижимом в конкретной ситуации результате. При необходимости врачу нужно рекомендовать изменить образ жизни пациента, в частности формировать у последнего такие навыки, которые будут способствовать защите суставов или хотя бы не допускать прогрессирования ОА и усугубления его симптомов. Установлено, что на выраженность симптоматики этот подход сам по себе оказывает небольшое влияние, однако он повышает приверженность больных к назначаемому лечению. Недавно EULAR (2013) опубликовала развернутые рекомендации по немедикаментозной терапии ОА тазобедренного сустава и КС. В этом документе приведены принципы информирования и обучения больных, а также изменения их образа жизни (L. Fernandes et al., 2013).

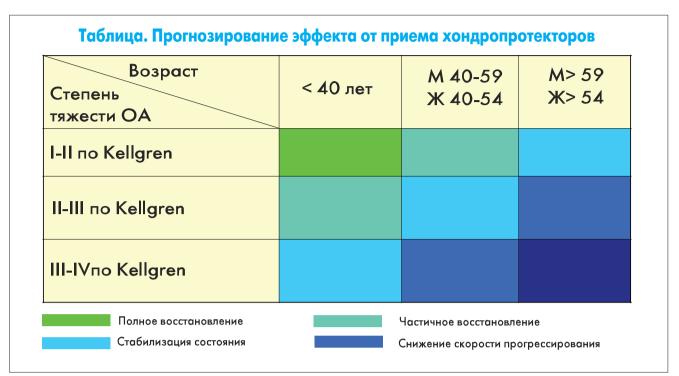
#### 2. Снижение массы тела у пациентов с избыточным весом

Анализ полученных данных показал, что снижение массы тела хотя бы на 5% в течение 6 мес вызывает небольшой, но вполне ощутимый симптоматический эффект. Это воздействие более отчетливо проявляется в отношении функции сустава, но не болевого синдрома, динамика которого не столь предсказуема (R. Christensen et al., 2007). Учитывая результаты предыдущих исследований, в том числе методологически качественного РКИ S. Messier и соавт. (2013), рабочая группа ESCEO считает, что для существенного симптоматического эффекта целевое снижение массы тела должно составлять ≥10%. Такое же снижение массы тела показано и для улучшения качественных характеристик и толщины хряща медиального мыщелка бедренной кости (A. Anandacoomarasamy et al., 2012).

#### 3. Двигательная активность.

Образовательная программа должна включать информацию о двигательной и физической активности пациента (L. Fernandes et al., 2013), поскольку лечебная гимнастика (индивидуальная, групповая, домашняя) оказывает благоприятное воздействие на динамику как болевого синдрома, так и функционального статуса КС (M. Fransen et al., 2008). По мнению экспертов, интенсивность и/или продолжительность выполнения упражнений со временем должны возрастать (L. Fernandes et al., 2013). Доказано, что упражнения, выполняемые в воде, оказывают обезболивающий эффект и улучшают функцию сустава (E. Bartels et al., 2007). Тем не менее среди прочих методов лечебной гимнастики наиболее обоснованно применение специфических нагрузок, укрепляющих четырехглавую мышцу бедра, а также другую мускулатуру ног (совместно с аэробной активностью, например, ходьбой; M. Fransen et al., 2008). Эксперты считают, что до тех пор, пока пациенту требуются минимальные нагрузки, нужно рекоменловать смешанные комплексы лечебной гимнастики (укрепление мышечного корсета, увеличение способности к выполнению аэробных нагрузок, гибкости/амплитуды движения; L. Fernandes et al., 2013). Недавно удалось установить, что способностью облегчать симптоматику обладает гимнастика тайдзи (J. Kang et al., 2011).

В то же время клинический опыт говорит о том, что обычно основные методы терапии ОА не могут полностью контролировать ни симптоматику, ни прогрессирование болезни. В соответствии с основным принципом рекомендаций, требующих применения комбинированной терапии, кроме немедикаментозных методов



**лечения необходимо также использовать фармакотера- пию.** Алгоритм лечения ОА, предложенный рабочей группой ESCEO (О. Bruyere et al., 2014), представлен на рисунке.

Выше отмечалось, что существует значительное количество рекомендаций и руководств по лечению ОА, разработанных самыми авторитетными профессиональными обществами. Тем не менее представленный алгоритм является первой попыткой создать пошаговое руководство для выбора терапии ОА у конкретного пациента. Конечно, как и любые другие рекомендации, данный алгоритм нужно регулярно пересматривать, что способствует сохранению возможности учитывать новые данные, которые получают уже после опубликования очередной версии документа.

Следует отметить, что согласно алгоритмизированным рекомендациям рабочей группы ESCEO (O. Bruyere et al., 2014) стартовая терапия ОА должна начинаться с парацетамола и/или хондропротекторов, т. е. медленно действующих средств, модифицирующих симптомы. Эти препараты содержат хондроитин и/или глюкозамин, которые включаются в структуру хряща, стимулируя его образование и угнетая деструкцию. В целом механизмы действия хондроитина и глюкозамина сопоставимы. Однако глюкозамин служит субстратом для синтеза гликозаминогликанов, поэтому его анаболическое действие на хрящевую ткань более выраженно, чем эффект хондроитина. В то же время хондроитин нормализует метаболизм кости, мобилизирует фибрин, липиды и холестерин в синовиальной оболочке и субхондральных сосудах. уменьшает апоптоз хондроцитов. Кроме того, хондроитин является важным фактором, определяющим упругие свойства хряща. Это обосновывает целесообразность сочетанного применения глюкозамина и хондроитина.

В исследовании L. Lippiello и соавт. (2000) кроликов с хирургической моделью ОА рандомизировали на 4 группы: в первой животные принимали глюкозамин; во второй – хондроитин; в третьей – хондроитин + глюкозамин; в четвертой – обычную пищу. Спустя 16 нед проводили количественную оценку гистологических изменений хряща, покрывающего медиальный мыщелок бедренной кости. Оказалось, что суммарный индекс (общая площадь поражения + количество пораженных зон) был достоверно меньше (p<0,05) в третьей группе. Более того, если глюкозамин и хондроитин, назначаемые в виде монотерапии, увеличивали продукцию гликозаминогликанов на 1/3, то комбинированный прием этих веществ вызывал почти двукратный прирост гликозаминогликанов. В экспериментах на животных, которым моделировали переломы дистального метаэпифиза большеберцовой кости, поврежденный хрящ полноценно восстанавливался через 8-14 мес. При этом комбинированный прием хондроитина и глюкозамина вызывал: 1) активацию трофики и пролиферации хряща; 2) увеличение количества

и размеров хондроцитов; 3) усиление репаративной регенерации гиалинового хряща, восстановление его структурных свойств (в частности, зональности, свойственной суставному хрящу) при дефектах с диастазом до ≥5 мм (при иммобилизации краев).

Экспериментальные данные подтверждаются результатами клинических исследований. Так, в РКИ GAIT было показано, что комбинация глюкозамина и хондроитина более эффективно, чем монотерапия этими веществами, купирует умеренную/выраженную боль в КС. В целом снижение интенсивности болевого синдрома при назначении комбинированной терапии наступает через 4 нед, достигая максимума к 12-й неделе и удерживаясь на протяжении последующих 12 нед. Как следствие, начиная с 5-й недели приема уменьшается количество пациентов, нуждающихся в НПВС. Через 8 нед регулярного приема стабилизируется индекс WOMAC, что указывает на повышение функциональной способности сустава. Спустя 6 мес существенное улучшение состояния наблюдается у >80% больных. Наиболее отчетливый эффект отмечают при ОА I-II ст., однако и у пациентов с ОА III ст. в 50% случаев регистрируют замедление темпов деструкции хрящевой ткани.

Важно понимать, что для достижения максимального эффекта от лечения ОА необходимо использовать комплексный подход, подразумевающий модификацию образа жизни, регулярные физические упражнения и медикаментозную терапию. Об этом свидетельствуют многочисленные данные литературы. Например, W. van Blitterswijk и соавт. (2003) наблюдали пациента 56 лет с клинически манифестной дегенерацией межпозвонковых дисков. На фоне 2-летнего приема глюкозамина и хондроитина в сочетании со специальными упражнениями, поддерживавшими адекватную подвижность поясничного отдела позвоночника, у больного существенно уменьшилась выраженность ишиалгии. Результаты лечения были объективизированы Т2взвешенной магнитно-резонансной томографией, которая продемонстрировала увеличение в диске L3-4 содержания воды, что свидетельствовало о процессе репарации хряща. Следовательно, у пациентов с ОА комплексная терапия, включающая лечебную гимнастику и пероральный прием глюкозамина/хондроитина, способствует как функциональному, так и структурному восстановлению хрящевой ткани позвоночного столба.

Для клинической практики важно правильно проводить отбор пациентов с ОА для того или иного вида терапии. Так, вопрос о назначении хондропротекторов необходимо решать с учетом степени тяжести ОА, от которой также будет зависеть скорость наступления и выраженность эффектов этих препаратов (С.И. Смиян, 2015) (табл.).

Список литературы находится в редакции.

Подготовил **Глеб Данин** 



О.Б. Яременко, д.м.н., профессор, главный внештатный ревматолог МЗ Украины, заведующий кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца. г. Киев

### Ревматология-2014:

# украинский и международный ракурс

В 2014 г. ревматология продолжала оставаться одной из наиболее динамично развивающихся областей клинической медицины. В странах Европы, Америки и Азии проходили десятки многоцентровых клинических исследований по изучению эпидемиологии ревматических заболеваний, оценке эффективности и безопасности новых лекарственных средств; проводились масштабные высокотехнологичные исследования влияния генетических факторов на возникновение, прогнозирование течения и предсказание ответа на лечение наиболее распространенных и редких заболеваний; разрабатывались новые и пересматривались предыдущие диагностические и лечебные рекомендации. В Украине также произошли некоторые примечательные события, часть из них мы упоминаем в данной статье.

нистерства здравоохранения (МЗ) Украины был утвержден унифицированный клинический протокол оказания первичной, вторичной (специализированной) и третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи (УКПМП) и медицинской реабилитации при ревматоидном артрите (РА) – первый такого рода отечественный документ в области ревматологии. Вынесению протокола на рассмотрение МЗ Украины предшествовали многомесячная работа рабочей группы, презентация документа и его обсуждение на Академии ревматологии (Academy of Rheumatology; г. Лиссабон, Португалия) с участием вице-президента Европейской противоревматической лиги (EULAR) профессора Джозефа Смолена. Этот УКПМП был разработан на основе составленного рабочей группой адаптированного клинического руководства, базирующегося на лучших международных источниках доказательной информации о надлежащей медицинской практике при РА. Положения УКПМД и их обоснования нацелены на создание единой, комплексной, мультидисциплинарной, эффективной системы оказания медицинской помощи больным РА. Протокол охватывает все ее этапы, начиная с врача первичного звена; определяет содержание и последовательность мероприятий по раннему выявлению, диагностике, лечению и реабилитации пациентов в возрасте старше 18 лет. Одна из особенностей украинского УКПМП по сравнению с зарубежными аналогами – включение в один из его разделов алгоритма рационального применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) с учетом желудочно-кишечного (ЖК) и сердечнососудистого (СС) рисков. Необходимость этого шага была продиктована тем, что правила безопасного использования этой наиболее распространенной в ревматологии группы препаратов до сих пор не регламентированы ни одним официальным отечественным документом. Если УКПМП – достаточно лаконичное изложение целесообразных практических действий, то в адаптированном клиническом руководстве можно найти доказательную базу каждого содержащегося в протоколе положения. Создание первого ревматологического украинского протокола именно по РА не случайно, поскольку это заболевание является наиболее распространенной и тяжелой воспалительной артропатией в нашей стране. Так, по данным официальной мелицинской статистики за 2013 г., распространенность РА в Украине в абсолютных показателях составляла 115,5 тыс. больных, а заболеваемость - чуть более 4 тыс. На сегодня в медицинских учреждениях большинства областей Украины на базе УКПМП созданы локальные клинические протоколы оказания помощи пациентам с РА, учитывающие региональные особенности индивидуального «маршрута» пациента.

В апреле 2014 г. приказом № 263 Ми-

Серьезным шагом в ходе интеграции отечественной системы здравоохранения в европейское медицинское сообщество стал комплекс организованных МЗ Украины мероприятий по реализации положений

принятого Верховной Радой Украины в апреле 2014 г. Закона Украины «О внесении изменений в Основы законодательства Украины о здравоохранении относительно обеспечения профилактики и лечения редких (орфанных) заболеваний». Орфанные («сиротские») заболевания — это патологии, затрагивающие небольшую часть популяции, которые угрожают жизни человека или хронически прогрессируют, приводят к сокращению продолжительности его жизни или инвалидности, их распространенность среди населения не превышает 1:2000. На пути реализации положений этого закона МЗ Украины с участием главных внештатных специалистов в прошедшем году были сделаны первые шаги: 1) подготовлен перечень редких (орфанных) заболеваний, в который вошли 38 ревматических заболеваний и синдромов (утвержден Приказом МЗ Украины № 778 от 27.10.2014 г.); 2) составлен список орфанных (разработанных для лечения орфанных заболеваний) препаратов с ориентировочными расчетами стоимости лечения таких больных в нашей стране (на стадии утверждения). В дальнейшем предусмотрены следующие шаги: создание государственных реестров граждан, страдающих орфанными заболеваниями; определение порядка обеспечения их орфанными препаратами; поиск источников финансирования. Последний вопрос на данном историческом отрезке, безусловно, является наиболее болезненным. Вероятно, проблема финансовой поддержки реализации указанного закона, как и в целом обеспечения больных тяжелыми ревматическими заболеваниями дорогостоящими препаратами, должна решаться комплексно, в рамках внедрения концепции страховой медицины, привлечения средств спонсорских

В прошлом году в Украине был зарегистрирован и стал доступным для клинического применения при иммуновоспалительных артропатиях еще один иммунобиологический препарат – голимумаб, который пополнил семейство уже присутствующих на нашем фармацевтическом рынке ингибиторов фактора некроза опухолей (ФНО) – адалимумаба, инфликсимаба, этанерцепта. Таким образом, из препаратов этой группы, имеющихся в распоряжении зарубежных специалистов-ревматологов, в Украине отсутствует только один — цертолизумаба пэгол. Голимумаб, представляющий собой полностью человеческие антитела к ФНО, прошел полный цикл клинических испытаний, по результатам которых утверждены показания для его применения, а именно: РА, анкилозирующий спондилоартрит и псориатический артрит. Его эффективность и безопасность изучены в более чем 36 интервенционных и не менее чем 5 обсервационных исследованиях. В рамках контролируемых клинических программ голимумаб получали свыше 11 тыс. больных, а в обычной клинической практике препарат применялся у 256 тыс. пациентов во всем мире. Продолжается изучение возможности его использования в лечении больных ювенильным РА и неспецифическим язвенным колитом. Интересно, что в то время, как другие фармацевтические компании, производящие

иммунобиологические препараты с внутривенной формой введения, сконцентрировали усилия на разработке форм для подкожного введения (ритуксимаб, тоцилизумаб), разработчики голимумаба избрали прямо противоположный вектор: имея препарат для подкожного введения, они создали форму для внутривенного пути применения и инициировали проведение соответствующих клинических исследований, в которых принимают участие и несколько ревматологических центров Украины. Фирма-производитель сделала выводы из опубликованных результатов обсервационных исследований и опросов/анкетирования больных, согласно которым значительная часть пациентов с воспалительными артропатиями отдает предпочтение препаратам с внутривенной формой введения. Среди выделенных пациентами преимуществ внутривенного пути введения ингибиторов ФНО – меньшая частота введения лекарственного средства и посещения врачебного кабинета; отсутствие сложностей, связанных с проведением самостоятельных инъекций; независимость от помощи членов семьи или вспомогательного домашнего персонала. Такой точки зрения придерживаются прежде всего лица более пожилого возраста, больные с большим стажем артрита, нетрудоспособные пациенты или имеющие функциональные ограничения, испытывающие боязнь/тревогу относительно способности самостоятельно проводить инъекции. Время покажет, насколько оправданными будут усилия по разработке внутривенной формы препарата, хотя, безусловно, иметь возможность выбора (лекарственного средства, путей и частоты его применения) всегда лучше, чем отсутствие таковой.

Среди значительных, информационнонасыщенных событий в ревматологии в 2014 г. следует выделить очередной конгресс EULAR, на котором традиционно рассматривался широкий круг вопросов, касающихся этиопатогенеза, диагностики и лечения распространенных и редких ревматических заболеваний. Можно отметить результаты нескольких исследований, имеющих наибольшее прикладное значение. В последние годы в стадии активной разработки и клинического изучения находятся несколько иммунобиологических препаратов, блокирующих эффекты интерлейкина-6 (IL-6). На конгрессе были представлены результаты исследования III фазы (SARIL-RA-MOBILITY), в котором оценивалась эффективность и безопасность сарилумаба (полностью гуманизированного моноклонального антитела к рецепторам IL-6) у больных PA, у которых не был достигнут адекватный ответ при лечении метотрексатом. У пациентов, получавших сарилумаб (1 раз в 2 нед подкожно) в комбинации с метотрексатом, отмечено достоверное улучшение достижения всех комбинированных конечных точек по сравнению с больными, принимавшими метотрексат с плацебо. Так, на 24-й неделе лечения сарилумабом в дозе 200 мг зарегистрировано снижение показателей клинической активности артрита на 66% (в группе плацебо — на 33%), а на 52-й неделе — замедление структурного повреждения суставов. Наиболее частыми побочными



О.Б. Яременко

явлениями были инфекции, повышение уровней холестерина и аминотрансфераз. После завершения еще трех клинических испытаний сарилумаб, вероятно, станет вторым после тоцилизумаба анти-IL-6-препаратом, имеющимся в распоряжении клиницистов.

Еще одним новым направлением в иммунобиологической терапии РА является разработка и уже начавшееся практическое применение ингибиторов янус-киназы (ЈАК-ингибиторов). В настоящее время проходят клинические испытания несколько лекарственных средств этой группы (барицитиниб, децернотиниб, тофацитиниб, филготиниб и др.), один из них (тофацитиниб) уже зарегистрирован в нескольких странах, включая США. На конгрессе EULAR были представлены несколько докладов, подтверждающих эффективность и приемлемый профиль безопасности ЈАК-ингибиторов. Привлекательность данного направления биологической терапии заключается в том, что янус-киназа - это семейство внутриклеточных ферментов, участвующих в инициировании синтеза различных цитокинов, ряда факторов роста. То есть при подавлении активности этих ферментов происходит блокада иммунопатологического процесса на более ранних, «проксимальных» этапах. Исходя из этого ожидается, что ЈАК-ингибиторы могут быть эффективными у больных, не отвечающих на терапию антицитокиновыми препаратами, например ингибиторами ФНО или IL-6, поскольку последние действуют только на уже синтезированные, внеклеточные молекулы цитокинов или на их рецепторы. Подтвердятся ли эти ожидания, покажут дальнейшие исследования. В одном из докладов были представлены результаты исследования, продемонстрировавшие хороший профиль безопасности адалимумаба при 4-летнем применении у больных ювенильным РА.

Достаточно большое количество докладов и постерных сообщений было посвящено биосимилярам - «копиям» иммунобиологических препаратов. Поскольку по технологическим причинам воспроизвести абсолютно идентичный оригиналу биологический препарат невозможно (именно поэтому они и называются биосимилярами, а не генериками), биосимиляры проходят полный шикл клинических испытаний и «под увеличительным стеклом» должны доказать свою схожесть с брендовыми препаратами как в отношении эффективности, так и безопасности. На конгрессе были представлены результаты прямых сравнительных исследований нескольких новых биосимиляров с оригинальными лекарственными средствами (инфликсимабом, этанерцептом, ритуксимабом), во всех случаях биосимиляры продемонстрировали свою схожесть/эквивалентность в отношении эффективности и профиля безопасности.

Следует также выделить обнародованную на конгрессе интересную информацию, касающуюся рутинной клинической практики. Несколько неожиданным был

Продолжение на стр. 74.

**О.Б. Яременко,** д.м.н., профессор, главный внештатный ревматолог МЗ Украины, заведующий кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев

# Ревматология-2014: украинский и международный ракурс

Продолжение. Начало на стр. 73.

интерес к фармакологическому «долгожителю» ревматологии — метотрексату. В двух исследованиях были показаны достоинства парентеральной формы препарата: в одном из них продемонстрировано, что при недостаточной эффективности таблетированного метотрексата у пациентов с РА переход на такую же дозу в парентеральной форме увеличивает количество больных, у которых получен ответ на терапию; в другом установлено, что при использовании парентеральной формы метотрексата с самого начала лечения более половины больных РА достигают ремиссии или низкой активности заболевания, тем самым снижается доля пациентов, нуждающихся в биологической терапии.

Чрезвычайно важными следует признать результаты проведенного в Канаде исследования, в котором изучалась возможность прекращения иммуносупрессивной терапии (азатиоприном, метотрексатом, микофенолата мофетилом) у больных системной красной волчанкой. Ведь существующие рекомендации по лечению этого заболевания регламентируют только назначение, но не отмену иммуносупрессантов. В канадском ретроспективном исследовании было установлено, что при соблюдении методики постепенной отмены иммуносупрессанта (ступенчато, по 25% от исходной дозы) 56% больных смогли полностью прекратить их прием. Из них после отмены иммуносупрессанта 74% пациентов не имели обострений заболевания в течение 2 лет, а 50% — в течение 3 лет и оставались клинически стабильными еще на протяжении почти 5 лет. Наиболее значимым прогностическим фактором риска развития обострений была позитивность в отношении специфических для системной красной волчанки антиядерных антител. С учетом этих данных ревматологи по-новому могут рассматривать перспективы лечения иммуносупрессантами больных системной красной волчанкой. Мажорным аккордом конгресса EULAR-2014 стало представление первых рекомендаций по визуализации при спондилоартритах. Хотя рентгенологическое исследование сохраняет свое значение, прежде всего из-за невысокой стоимости, однако при небольшой продолжительности симптомов сакроилеита, при полозрении на спонлилит, для объективизации теносиновитов, энтезитов и периферических артритов, мониторинга активности заболевания методом выбора является магнитно-резонансная томография.

В отношении наиболее широко применяемой в ревматологии группы лекарственных средств - НПВП - какого-либо существенного обновления информации в 2014 г. не было. Можно выделить только два новых документа, имеющих широкую и прочную доказательную базу. Это Кокрановский обзор, посвященный оценке эффективности и безопасности разовых доз пероральных аналгетиков для купирования острой послеоперационной боли у взрослых пациентов, который является обновленной версией аналогичного обзора 2011 г. Согласно изложенным в этих обзорах результатам доля больных, у которых боль уменьшилась по крайней мере на 50% на период 4-6 ч, для разных препаратов составляла 30-70%, а период времени до повторного введения обезболивающего средства варьировал в пределах 2-20 ч (для плацебо и эторикоксиба соответственно). Побочные эффекты встречались редко, в целом не было различий в их частоте между активным препаратом и

плацебо, за исключением аспирина и опиоидов. Следует отметить, что среди 46 изученных НПВП в разных дозах и комбинаций опиоидов с парацетамолом наилучшие (т.е. самые низкие) показатели NNT (количество пациентов, которых необходимо пролечить для достижения обезболивания на ≥50% в течение 4-6 ч) были получены для эторикоксиба 120 мг (NNT=1,9), далее следовали кетопрофен 25 мг и 100 мг (NNT=2,0 и 2,1 соответственно), кодеин 60 мг с парацетамолом 1000 мг (NNT=2.2) и такие популярные НПВП, как диклофенак 100 мг (NNT=2,3), целекоксиб 400 мг (NNT=2,5) и ибупрофен 400 мг (NNT=2,5). Парацетамол в дозах от 500 мг до 1000 мг оказался в конце списка с показателями NNT >3,6, что в очередной раз подтвердило низкую обезболивающую активность этого препарата.

Второй документ – это вышедшие в феврале 2014 г. под эгидой Национальной службы здравоохранения (NHS) Великобритании обновленные (пересмотр версии 2009 г.) рекомендации по назначению НПВП при артритах и остеоартрозе у взрослых пациентов, одобренные Wirral Drug and Therapeutics Committee (своеобразный формулярный комитет, осуществляющий контроль за допуском к практическому применению лекарственных средств и лечебных технологий, в том числе рекоменлованных Нашиональным институтом здоровья и клинического совершенствования (NICE) Великобритании). Принципиально эти рекомендации мало отличаются от алгоритма рационального применения НПВП, изложенного в утвержденном национальном УКПМП «Ревматоидный артрит». Перед назначением НПВП британские рекомендации предлагают оценить гастроинтестинальный (ГИ) и кардиоваскулярный (КВ) риски и принимать решение в зависимости от их наличия. Так, при отсутствии риска развития ГИ и КВ осложнений могут применяться ибупрофен, напроксен или эторикоксиб. У лиц с повышенным ГИ риском следует отдавать предпочтение ибупрофену, целекоксибу, эторикоксибу, при подагре - также напроксену, во всех случаях - в сочетании с недорогими ингибиторами протонной помпы (ИПП). У больных с наличием факторов риска КВ осложнений (заболеваний коронарных, мозговых и периферических артерий, застойной сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, гиперлипидемии, сахарного диабета, курения) без повышенного ГИ риска наиболее предпочтительным НПВП является напроксен, в качестве альтернативы используют целекоксиб или эторикоксиб. Оптимальная тактика при сочетании повышенных ГИ и КВ рисков — избегать назначения любых НПВП. При этом подчеркивается, что при необходимости длительного приема НПВП следует стремиться к использованию минимальных эффективных доз на протяжении наиболее короткого периода времени. Относительно актуальных в настоящее время рекомендаций по оптимальному применению НПВП vместно привести философское высказывание Ж.П. Сартра: «Я всегда могу выбрать, но я должен знать, что даже в том случае, если я не выбираю ничего, я тем самым все-таки делаю выбор».

В прошедшем году очередной виток совершила почти детективная история с отношением авторитетных международных медицинских сообществ к медленно действующим симптоматическим препаратам (SYSADOA) для лечения остеоартроза (ОА). В ней можно выделить два аспекта: 1) постепенное сокращение линейки препаратов этой группы; 2) маятнико-

образные изменения позиций касательно целесообразности применения глюкозамина и хондроитина сульфата.

Научно-идеологические истоки первого аспекта — общемировая тенденция к повышению требований к безопасности лекарственных средств, особенно в контексте соотношения с их эффективностью. Напомним, что согласно определению комитета экспертов Всемирной организации здравоохранения (М. Lequesne et al., 1994) и рекомендаций EULAR по лечению ОА

коленного, тазобедренного суставов и кисти (2003; 2005; 2007) SYSADOA должны оказывать положительный эффект на боль и нарушения функции в течение нескольких месяцев от начала применения, и этот результат сохраняется некоторое время после прекращения лечения. Терапия этими средствами сопровождается снижением потребности в аналгетиках и НПВП. В данную группу препаратов входят хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, неомыляемые экстракты сои и авокадо,

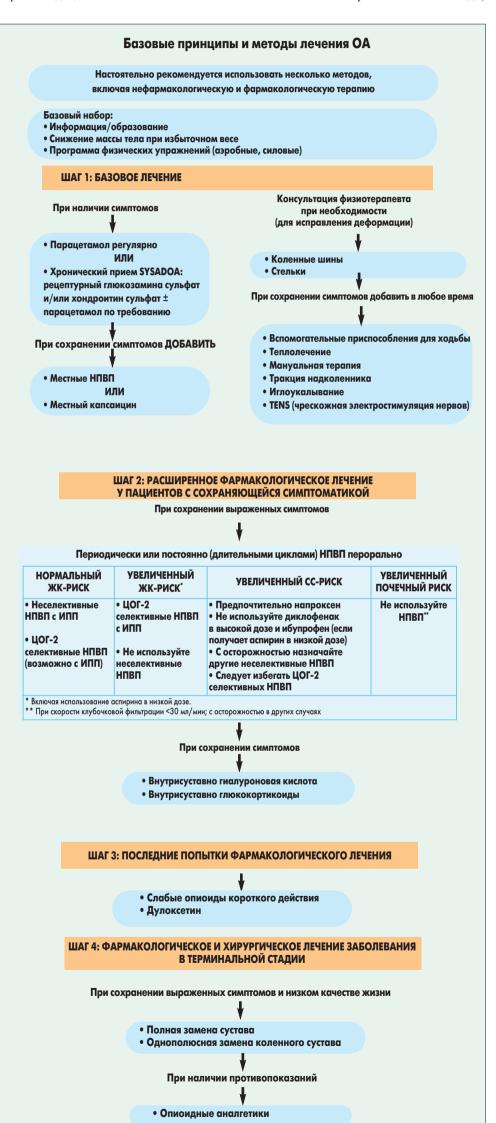


Рис. Рекомендации по алгоритму лечения ОА коленного сустава в Европе и по всему миру: отчет специальной комиссии Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO)

www.health-ua.com PEBMATOЛОГІЯ • ЛЕКЦІЯ

диацереин и гиалуроновая кислота. В последние годы была предпринята попытка пополнить группу SYSADOA (и даже стать первым препаратом в категории модифицирующих течение ОА - «структурномодифицирующих») новым лекарственным средством — стронция ранелатом. Действительно, в исследовании SEKOIA с соблюдением современных требований к выявлению симптоммодифицирующего действия и рентгенологической оценке структуромодифицирующего действия (Европейское медицинское агентство – ЕМА; 2010) была продемонстрирована способность стронция ранелата не только оказывать достоверное положительное влияние на боль и нарушение функции, но и замедлять по сравнению с плацебо сужение суставной щели у больных ОА коленных суставов. Это подтвердили и результаты анализа количественной магнитно-резонансной терапии – MPT (J.-P. Pelletier et al., 2013). Однако до настоящего времени стронция ранелат не входит ни в одни международные рекомендации по лечению ОА. Кроме того, в феврале 2014 г. ЕМА приняло решение ограничить использование этого препарата из-за вероятного повышения сердечно-сосудистого риска (21 February 2014. ЕМА/84749/2014). В частности, отмечается, что «лечение препаратом должно быть остановлено в случае развития сердечных и циркуляторных проблем, таких как неконтролируемая артериальная гипертензия или стенокардия; больные, перенесшие инсульт и инфаркт миокарда, не должны использовать этот препарат». Существенные ограничения, связанные с безопасностью применения препарата, коснулись и диацереина. 4 сентября 2014 г. ЕМА обнародовало решение (ЕМА/544268/2014), согласно которому «не рекомендуется применение диацереина у пациентов в возрасте 65 лет и старше из-за рисков, связанных с тяжелой диареей. Лечение следует начинать с половины обычной дозы (т.е. 50 мг в день, а не 100 мг) и прекратить прием диацереина в случае развития диареи. Диацереин не должен использоваться пациентами с заболеваниями печени в настоящее время или в анамнезе». Таким образом, этим решением, которое является обязательным для исполнения во всех странах Европейского Союза, еще больше ограничен перечень препаратов, которые могут применяться для лечения ОА.

Анекдотически детективная же часть истории относится к оставшимся в линейке SYSADOA глюкозамину и хондроитина сульфату. Не является новостью, что в последние годы в целом, по мере повышения требований к качеству проведения клинических исследований, наметилась тенденция к более критичному отношению к эффективности SYSADOA («хондропротекторов»). Еще в 2000 г., по мнению европейских экспертов (A. Pendleton et al., 2000), применение этих препаратов занимало 11-ю позицию в рейтинге полезности различных лечебных мероприятий при ОА коленных суставов, на более высоких позициях находились физические упражнения, прием НПВП, внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов, использование трости и др. С целью оценки симптоматического и болезньмодифицирующего действия глюкозамина и хондроитина сульфата с использованием современных стандартов организации клинических испытаний в США было проведено исследование GAIT. По его результатам (A.D. Sawitzke et al., 2008) и данным сетевого метаанализа предыдущих клинических испытаний, посвященных оценке эффективности глюкозамина и хондроитина сульфата при ОА коленного и тазобедренного суставов (S. Wandel et al., 2010), был сделан вывод, что ни один из этих препаратов по отдельности, ни их сочетание не обладают клинически значимым влиянием на суставную боль и скорость сужения суставной шели (потерю хряща). Авторы пришли к заключению, что специалистам в области здравоохранения и страховым компаниям не следует

покрывать расходы на эти лекарственные средства; пациентам, еще не получавшим лечение, не следует назначать указанные препараты. Эти выводы нашли отражение в рекомендациях Американской коллегии ревматологов (ACR) по лечению ОА кисти, тазобедренного и коленного суставов (M.C. Hochberg et al., 2012): «ACR не рекомендует пациентам с ОА использовать хондроитина сульфат и глюкозамин». Такое отношение к указанным препаратам, хоть и в несколько смягченной формулировке, было продублировано в рекомендациях Международного общества исследования остеоартрита (OARSI; 2014) по нехирургическому лечению ОА коленных суставов (Т.Е. McAlindon et al., 2014): «Лечение неопрелеленной пелесообразности для конкретных клинических субфенотипов включает иглоукалывание, неомыляемые экстракты авокадо/сои, хондроитин, костыли, диацереин, глюкозамин, внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты, опиоиды (пероральные и трансдермальные), шиповник, чрескожную электрическую стимуляцию нервов и ультразвук».

Не прошло и нескольких месяцев после выхода рекомендаций OARSI, как были опубликованы Рекомендации по алгоритму лечения ОА коленного сустава в Европе и по всему миру: отчет специальной комиссии Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита - ESCEO (О. Bruyere et al., 2014), в которых глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат были реабилитированы – возвращены в разряд препаратов, относящихся к базовому лечению ОА (рис.). Появлению этих рекомендаций предшествовал публичный отзыв редакцией журнала, опубликовавшего сетевой метаанализ S. Wandel и соавт. (2010), вывода статьи о неэффективности этих SYSADOA и нецелесообразности их применения. Было признано, что S. Wandel и соавт. неправомерно включили в обобщающий метаанализ результаты исследований двух разных препаратов - глюкозамина сульфата и глюкозамина гидрохлорида, так как в отношении второго из них уже давно сформировалась критичная позиция. Кроме того, было обращено внимание на методологическую оплошность исследования GAIT: в нем изучалась эффективность не рецептурных препаратов хондроитина и глюкозамина (они не зарегистрированы в США), а продающихся в супермаркетах пищевых добавок, якобы содержащих указанные молекулы. Поэтому не случайно в рекомендациях ESCEO по лечению ОА (2014) в разделе «Базовое лечение» прописано: «Хронический прием SYSA-DOA: рецептурный глюкозамина сульфат и/или хондроитина сульфат». Примечательно, что среди соавторов рекомендаций ESCEO (2014) значится едва ли не самый авторитетный в мире специалист по ОА – M.C. Hochberg, который возглавлял авторский коллектив рекомендаций ACR по лечению ОА (2012), категорически отрицавших целесообразность использования глюкозамина и хондроитина сульфата при лечении ОА. Таким образом, синусоида отношения ученых и клиницистов к этим двум препаратам группы SYSADOA после почти 4-летней отрицательной фазы вновь пошла на подъем. Принципиально важно еще раз подчеркнуть, что эта «реанимация» касается только технологически безупречно производимых в Европе препаратов.

Таким образом, 2014 год был отмечен рядом важных событий в ревматологическом сегменте медицины как в Украине, так и в международном масштабе. Наблюдающиеся в последние годы темпы развития теоретической и прикладной ревматологии дают основания полагать, что в наступившем году мы будем свидетелями и участниками новых впечатляющих достижений, которые позволят еще на один шаг продвинуться в направлении снижения медико-социального бремени этой группы заболеваний.

**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

Во второй части нашего сообщения обсуждаются лечебные подходы при различных клинических вариантах системной красной волчанки (СКВ), а также дана характеристика ряда классов лекарственных средств (глюкокортикоидов – ГК, противомалярийных препаратов – ПМП, нестероидных противовоспалительных препаратов – НПВП), используемых при этом заболевании.

В третьей части будут рассмотрены другие лекарственные средства (иммуносупрессивные средства, биологические препараты), а также особенности лечебной тактики у беременных с СКВ.

Продолжение. Начало в № 6, 2014 г.

Стратегические подходы к лечению больных СКВ, предлагаемые экспертами Европейской лиги против ревматизма (European League Against Rheumatism — EULAR), показаны на рисунках 1 и 2.

#### Глюкокортикоиды

Сегодня ГК, несмотря на высокий риск развития побочных эффектов (в том числе серьезных), остаются краеугольным камнем в лечении подавляюшего большинства больных СКВ. Их широкое применение объясняется мощным противовоспалительным, иммуносупрессивным и противоаллергическим действием. В настоящее время принято разграничивать два механизма действия ГК – геномный и негеномный. Геномный механизм реализуется посредством связывания специфических цитоплазматических рецепторов. В отличие от геномных, негеномные эффекты являются результатом прямого физикохимического взаимодействия с биологическими мембранами и/или стероидселективными мембранными рецепторами. В таблице 1 показаны основные противовоспалительные и иммуносупрессивные эффекты ГК.

В клинической практике сегодня применяются исключительно синтетические ГК, обладающие выраженной противовоспалительной и иммуносупрессивной активностью при слабых и даже нулевых минералокортикоидных эффектах. В таблице 2 представлены эквивалентные дозы ГК и их минералокортикоидная активность.



А.И. Дядык



А.Э. Багрий

#### Номенклатура дозировок и режим приема ГК

В соответствии с рекомендациями Европейского консенсуса по номенклатуре доз и режимов применения ГК их суточные дозировки ≤7,5 мг обозначаются как низкие; >7,5≤30 мг — как средние; ≥30≤100 мг — как высокие и >100 мг — как очень высокие; пульс-терапия ≥250 мг/сут внутривенно. Дозировки ГК даны в преднизолоновом эквиваленте.

За последние 30 лет значительно изменились подходы к тактике глюкокортикоидной терапии (ГКТ) у больных СКВ.

При отсутствии высокой иммунной активности волчаночного поражения жизненно важных органов и систем или прогностически неблагоприятных проявлений заболевания, т.е. когда у больного



Рис. 1. Стратегические подходы к ведению больных СКВ

Примечание: APA II – антагонисты рецепторов ангиотензина II; БКК – блокаторы кальциевых каналов; ПЦТД – препараты цитостатического действия.

Продолжение на стр. 76.

Здоров'я України РЕВМАТОЛОГІЯ • ЛЕКЦІЯ

А.И. Дядык, д.м.н., профессор, А.Э. Багрий, д.м.н., профессор, С.Р. Зборовский,

### Лечение системной красной волчанки: достижения, проблемы

Продолжение. Начало на стр. 75.



Рис. 2. Стратегические подходы к ведению больных СКВ

Примечание: АФС – антифосфолипидный синдром; ЦФ – циклофосфан (циклофосфамид); ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия

имеют место субфебрильная температура и/или артрит/артралгии, и/или миозит/миалгии, и/или лимфаденопатия, и/или перикардит (без или с небольшим количеством жидкости в полости перикарда), и/или плеврит (без или с небольшим количеством жидкости в плевральной полости), и/или эритема, и/или дискоидная сыпь, и/или язвы слизистой рта или носоглотки, и/или слабость и утомляемость, и/или головная боль (т.е. «легкая» волчанка), в качестве терапии первого шага приемлемо применение ПМП (часто в комбинации с НПВП) под строгим контролем динамики клинических проявлений и лабораторных параметров. Если в течение нескольких недель не достигается полная клинико-лабораторная ремиссия, то обосновано назначение ГК. Причем следует начинать с низкой дозы преднизолона 2,5-5,0 мг/сут или эквивалентных доз других ГК. При необходимости каждую 1-2 нед следует увеличивать первоначальную дозу на 20-25%. Для достижения полной ремиссии и необходимости дальнейшего повышения дозы ГК возможно назначение низких дозировок неалкилирующих препаратов цитостатического действия (ПЦТД).

Другая тактика ГКТ используется у больных СКВ с вовлечением в патологический процесс жизненно важных органов и систем. Наличие высокой активности заболевания, лихорадки; развитие перикардита и/или плеврита с массивным накоплением жидкости в полостях, и/или миокардита, и/или поражения центральной нервной системы (ЦНС), и/или легочных пневмонитов или геморрагий, и/или гемолитической анемии, и/или тромбоцитопенической пурпуры, и/или васкулитов, и/или активного волчаночного гломерулонефрита (ВГН) (т.е. «тяжелой» волчанки) являются основанием для применения высоких дозировок ГК или глюкокортикоидной пульс-терапии. Первоначальная доза преднизолона должна составлять 0,5-1,5 мг/кг/сут (или эквивалентная доза других ГК), а при отсутствии желаемого клинического ответа или в очень тяжелых клинических ситуациях - до 2 мг/кг/сут. Продолжительность применения первоначальной дозы обычно составляет 4-6 нед, а при необходимости препарат назначают на более длительный срок. В тяжелых случаях (например, при тромбоцитопенической пурпуре, гемолитической анемии, поражении ЦНС, миокардите и др.), когда требуется получить быстрый эффект, приемлемо проведение глюкокортикоидной пульстерапии.

При проведении пероральной терапии средними и высокими дозами ГК используются различные варианты их приема: непрерывный (ежедневный) и прерывистые

#### Таблица 1. Противовоспалительные и иммуносупрессивные эффекты ГК

- 1. Нейтрофилы:
- нейтрофилия периферической крови;
- ингибирование адгезии нейтрофилов
- к эндотелиальным клеткам и трансмиграции
- мобилизация нейтрофилов из костного мозга
- в периферическую кровь;
- ингибирование апоптоза;
- ингибирование лейкоагрегации
- 2. Эозинофилы:
- эозинопения периферической крови; апоптоз эозинофилов
- 3. Базофилы и тучные клетки:
- ингибирование дегрегации тучных клеток;
- ингибирование продукции цитокинов
- 4. Моноциты и макрофаги:
- моноцитопения периферической крови; • ингибирование активации моноцитов или
- макрофагов, секреции провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО) и деструктивных энзимов (коллагеназы);
- выживание и миграция провоспалительных макрофагов в очаги воспаления;
- фагоцитоз апоптозных нейтрофилов; воспаления
- 5. Дендритные клетки (ДК) и плазматические ДК: апоптоз ДК;
- ингибирование миграции ДК в лимфатические узлы;
- ингибирование активации ДК и продукции
- воспалительных цитокинов;
- ингибирование дифференциации плазматических ДК и индукция их апоптоза
- 6. Лимфоциты:
- лимфопения (в большей мере повреждение
- Т-клеток, чем В-клеток и CD4 Т-клеток);
- апоптоз Т-клеток;
- блокада рецепторов Т-клеток;
- ингибирование синтеза ИЛ-2; ингибирование миграции Т-клеток в ткани;
- прямая супрессия Th1 и Th2 клеток

(альтернативный и интермиттирующий). При непрерывном варианте прием суточной дозы может осуществляться однократно в утренние часы или в несколько приемов. Последний показан при активной СКВ, протекающей с лихорадкой и тяжелыми поражениями жизненно важных органов и систем.

Пероральная терапия адекватными дозами ГК приводит к уменьшению выраженности или исчезновению многих проявлений СКВ, положительной динамике или нормализации различных лабораторных параметров.

Оценка эффективности адекватной ГКТ при различных вариантах СКВ показана в таблице 3.

Пульс-терапия метилпреднизолоном подразумевает внутривенное введение 250-1000 мг препарата внутривенно (примерно 5-30 мг на 1 кг массы тела) в сутки в течение 2-3 дней. Такие курсы проводятся 1 раз в месяц и, в зависимости от особенностей клинической картины, могут продолжаться в течение 6 мес и более.

Однако если на первых этапах пульстерапия метилпреднизолоном считалась весьма перспективной, то в последующем выяснилось, что в большинстве случаев ее благоприятный эффект кратковременный и нередко не превышает таковой при пероральной ГКТ. Кроме того, получены сообщения о тяжелых осложнениях, возникающих в результате пульс-терапии

Таблица 2. Эквивалентные дозы ГК и их минералокортикоидная активность					
Гормональный препарат Эквивалентные дозы (таблетированные препараты, мг) Минералокортикоидн					
Кортизол	20	1			
Кортизон	25	0,8			
Преднизон	5	0,8			
Преднизолон	5	0,8			
Метилпреднизолон	4	0,5			
Триамцинолон	4	Ó			
Дексаметазон	0,75	0			

	Таблица 3. Эффективность ГКТ у больных СКВ				
Проявления	Их динамика под влиянием ГКТ				
Лихорадка	Снижается или нормализуется в течение 24-48 ч после начала лечения; отсутства положительной динамики предполагает наличие сопутствующего инфекционно процесса				
Артрит	Улучшение в течение нескольких дней-недель, однако длительно могут персистировать артралгии				
Церебрит	В большинстве случаев отчетливое улучшение через несколько дней от начала лечения				
Феномен Рейно	Нет определенного улучшения; оно может иметь место в последующем, но его не связывают с приемом ГК				
Плеврит	Боль исчезаает в первые дни; уменьшается количество жидкости в течение нескольких дней; полное ее исчезновение в течение нескольких недель; нормализация рентгенологических изменений в течение нескольких недель				
Пневмонит	Хороший клинический эффект через несколько недель				
Перикардит	Боль снижается или исчезает в течение нескольких дней; как и при плеврите, количество жидкости в полости перикарда уменьшается уже в первые дни, но для полного ее исчезновения в части случаев требуется несколько недель; нормализация эхокардиограммы в течение нескольких недель				
Миокардит	Клиническое улучшение (уменьшение размеров сердца, исчезновение тахикардии, ритма галопа и нормализация или улучшение электрокардиограммы и эхокардиограммы) в большинстве случаев наступает в течение нескольких недель или месяцев				
Лимфаденопатия	Клинический эффект в течение первой недели; умеренное увеличение лимфоузлов может сохраняться длительно, несмотря на отчетливое клиническо улучшение				
Увеличение околоушных желез	Возвращение к норме в течение нескольких недель				
Гепатомегалия	Нормализация размеров печени в течение нескольких недель; в некоторых случаях увеличение печени может персистировать				
Спленомегалия	Возвращение к норме в течение нескольких недель				
Тошнота и рвота	Купируются в течение нескольких дней				
Абдоминальная боль	Купируется в течение нескольких дней; персистенция боли требует исключения АФС, при наличии которого следует назначить антикоагулянты и/или антитромбоцитарные, и/или фибринолитические средства				
Изменения сетчатки	Геморрагии и экссудаты купируются в течение нескольких недель, если они не обусловлены уремией и/или артериальной гипертензией				
Анемия	Уровни гемоглобина и эритроцитов обычно нормализуются в течение нескольк недель при отсутствии уремии				
Лейкопения	В течение 1-2 нед нормализация количества лейкоцитов; возможно развитие лейкоцитоза различной выраженности (в единичных случаях количество лейкоцитов может достигать 20-25 тыс.). В последующем при клинической ремиссии (как на поддерживающей ГКТ, так и без таковой) может вновь развит лейкопения				
<b>Увеличение СОЭ</b>	Тенденция к нормализации за несколько недель; может сохраняться несмотря в клиническую ремиссию; полная нормализация приблизительно в 10% случаев				
<b>LE-</b> феномен	Становится отрицательным почти у 60% больных в течение нескольких недель и месяцев. Может сохраняться, несмотря на наличие клинической ремиссии				
Ложноположительные тесты на сифилис	Часто в течение нескольких месяцев становятся отрицательными; в ряде случае могут персистировать, несмотря на клиническую ремиссию				
Гипергаммаглобулинемия	Снижается в течение нескольких недель; часто в последующем содержание гаммаглобулинов удерживается на нормальных уровнях, пока пациент получа поддерживающую терапию				
Тесты, характеризующие функцию печени	Улучшаются в течение нескольких недель, иногда месяцев				
	Показатели, характеризующие поражение почек				
Протеинурия и цилиндрурия	Уменьшаются в течение нескольких недель или месяцев у части больных с островолчаночным поражением почек, т.е. высоким индексом активности				
Гипоальбуминемия	При положительной динамике протеинурии снижается или даже нормализуетс в течение нескольких недель или месяцев				
Примечание: данные об эффек	тивности ГКТ v больных с различными морфологическими классами ВГН неоднозначны. У многи				

Примечание: данные об эффективности ГКТ у больных с различными морфологическими классами ВГН неоднозначны. У многих больных с III, IV и V морфологическими классами ВГН монотерапия ГК не позволяет достигнуть не только полной ремиссии, но и отчетливого клинического улучшения (т.е. снижение уровней артериального давления, протеинурии, гематурии и цилиндрурии). В этих случаях необходима комбинация ГК с ПЦТД.

#### Таблица 4. Осложнения пероральной ГКТ у больных СКВ Метаболи- • дислипопротеинемия; • ожирение; усиление глюконеогенеза; гиперосмолярная кома Эндо-• депрессия гипоталамо-гипофизарнонадпочечниковой системы; • замедление роста у детей; нарушения менструального цикла; • развитие синдрома Кушинга Мышечно-• остеопороз: • асептический (аваскулярный) некроз скелетные костей; миопатия Кожные • истончение кожи; петехиальная кожная сыпь • стрии; гирсутизм; Кардио-• задержка соли и воды; васкулярные • повышение продуктов азотистого и почечные обмена: • гипокалиемия: • гипокалиемический алкалоз; • артериальная гипертензия; • увеличении протеинурии Желудочно- • гастриты и пептические язвы; • перфорации тонкого и толстого • панкреатит • психические нарушения Церебральные Глазные • задние субкапсулярные катаракты; глаукома Нарушения • обострение или развитие иммунных бактериальных, вирусных, грибковых и паразитарных инфекций функций

(инсульты, аритмии, летальные исходы вследствие остановки сердца, интеркуррентные инфекции). Очевидно, решение о проведении пульс-терапии должно быть строго регламентировано и осуществляться под строгим контролем.

#### Осложнения ГКТ

Применение ГК сопряжено с вероятностью развития различных осложнений, риск возникновения которых и особенно тяжесть ассоциируются с высокими дозировками ГК и длительностью применения. Классификация наиболее частых осложнений ГКТ представлена в таблице 4.

#### Отмена ГКТ

После достижения контроля волчаночного процесса под влиянием ГКТ возникает необходимость в снижении первоначальной дозы ГК, что важно для обеспечения эффективности лечения. Скорость и величина уменьшения дозы определяются такими факторами, как величина первоначальной дозы ГК, продолжительность и режим их применения.

При снижении дозы ГК или полной их отмене не рекомендуется назначать адренокортикотропный гормон, так как не получено доказательств того, что он способен предотвращать или уменьшать проявления синдрома отмены и, в частности, способствовать восстановлению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой

Снижение дозировок ГК должно осуществляться под строгим контролем клинико-лабораторных параметров. Один из предлагаемых вариантов отмены (уменьшения дозы) ГКТ предполагает следующую тактику. У больных, получающих высокие дозы ГК (30 мг/сут и более преднизолона или других ГК в эквивалентных дозировках) в течение нескольких недель, 10% этой дозы можно уменьшать с интервалом в 4 дня. Если ГКТ в высоких дозировках проводилась в течение нескольких месяцев, то 10% снижение первоначальной дозы следует проводить с интервалами в несколько недель. У больных, получающих умеренные (средние) дозы ГК (7,5-30 мг/сут преднизолона), 10% снижение

может осуществляться каждые 2 нед. Пациентам, длительно получающим высокие или средние дозы ГК, после достижения суточной дозы преднизолона в 7,5 мг в последующем ее следует снижать на 1 мг в месяц, так как время, необходимое для восстановления гипофизарно-надпочечниковой функции, варьирует у различных больных и может достигать одного года.

Неадекватное уменьшение дозы ГК может быть причиной как обострения волчаночного процесса, так и развития синдрома отмены, что нередко сложно дифференцировать.

Различают четыре типа синдрома отмены у больных, длительно получающих ГК:

- при первом типе клинические и лабораторные признаки нарушения гипофизарно-надпочечниковой функции исчезают после применения кортизола;
- при втором типе (наиболее часто встречается у больных СКВ) наблюдаются артралгия, миалгия, слабость, утомляемость, депрессия, лихорадка и др.; если эта клиническая картина правильно оценена как проявление синдрома отмены, то в течение нескольких недель описанные симптомы проходят без увеличения дозы ГК:
- третий тип характеризуется развитием глюкокортикоидной зависимости; для контроля клинической симптоматики, описанной выше для второго типа, приемлемо назначение супрафизиологических доз  $\Gamma K$  — более 5 мг/сут;
- при четвертом типе у больных отсутствуют какие-либо клинические проявления, но имеют место лабораторные доказательства наличия депрессии гипоталамогипофизарно-надпочечниковой функции.

#### Противомалярийные препараты

По мнению авторитетных специалистов, ПМП не занимают сегодня достойного места в лечении системных заболеваний соединительной ткани (в том числе СКВ), что объясняется как малым количеством контролируемых рандомизированных исследований, посвященных оценке эффективности этих препаратов, так и недостаточной информированностью врачей об особенностях механизма действия, показаниях к применению, клинической эффективности, частоте и тяжести побочных действий (прежде всего ретинопатий).

К ПМП относятся гидроксихлорохин (ГХЛ) и хлорохин (ХЛ). Оба препарата абсорбируются в кишечнике и выводятся с мочой (примерно 50%), калом и через поры кожи.

Механизм действия ПМП характеризуется многогранностью и включает следующие эффекты:

#### • иммунные:

- ингибирование формирования антигенов и их презентацию;
- снижение уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и коже (ИЛ-1В, ИЛ-6, ИЛ-18 и ФНО);

#### • антитромботические:

- ингибирование агрегации и адгезии тромбонитов:
- замедление формирования антифосфолипидных антител;

#### • кардиоваскулярные:

- повышение уровней холестерина липопротеинов высокой плотности  $(\Pi\Pi\Pi\Pi)$ :
- снижение уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП); - увеличение эластичности крупных
- артерий; снижение сосудистой резистент-
- ности; уменьшение риска развития сахарного диабета;

- противомикробные;
- антипролиферативные.

Широкий спектр благоприятных механизмов действия ПМП и результаты многочисленных исследований, посвяшенных оценке их эффективности у больных СКВ, позволяют сегодня говорить о положительном влиянии данных лекарственных средств на такие клинические проявления, как недомогание, лихорадка, кожные поражения, язвенные поражения слизистой рта и носоглотки, артриты и артралгии, миозиты и миалгии, плевриты и перикардиты. ПМП также можно применять в качестве протектора развития обострений волчаночного процесса и средства, позволяющего снижать дозировки ГК и препаратов цитотоксического действия, сохраняя при этом достигнутый клинический эффект. ПМП способны замедлять прогрессирование атеросклероза, а также снижать риск развития антифосфолипидного синдрома и/или тяжесть его клинических проявлений. Важно отметить, что применение ПМП в комбинации с ГК и ПЦТД позволяет уменьшать тяжесть поражения жизненно важных органов и систем, что обусловливает повышение выживаемости больных СКВ.

У пациентов с СКВ при нормальной функции почек дозировки ГХЛ обычно составляют 200-400 мг/сут (не более 6,5 мг на 1 кг массы тела); а XЛ - 100-200 мг/сут (не более 3 мг на 1 кг массы тела); время плазменного полувыведения составляет соответственно 40-50 дней и 3,5-12 дней. Клинический эффект при лечении ГХЛ наблюдается на 8-12-й неделе, а его максимум достигается к 6-12-му месяцу; клинический эффект при применении ХЛ достигается к 4-6-й неделе.

Существуют доказательства, что табакокурение снижает эффективность ПМП вследствие уменьшения их абсорбции, увеличения метаболического клиренса и блокирования их поступления в лизосомы.

Мы считаем заслуживающими внимания данные о частоте и видах побочных действий ПМП, наблюдаемых у 938 пациентов с различными ревматическими заболеваниями (в том числе у 178 пациентов с СКВ), что показано в таблице 5.

Приведенные данные позволяют рассматривать ПМП в качестве лекарственных средств первой линии при СКВ, учитывая их эффективность, безопасность и низкую стоимость.

#### Нестероидные противовоспалительные ппепапаты

НПВП благодаря их уникальной противовоспалительной, аналгетической и жаропонижающей активности широко применяются как при ревматических, так и неревматических заболеваниях. Эти эффекты обусловлены главным образом способностью НПВП ингибировать синтез простагландинов, а также агрегацию нейтрофилов.

У подавляющего большинства пациентов с СКВ (в 80-90% случаев) на различных этапах заболевания применяются НПВП, оказывающие благоприятный эффект при таких клинических проявлениях, как лихорадка, артриты, артралгии, миалгии, умеренные серозиты (плеврит, перикардит, асцит), головная боль, слабость, недомогание. Способность некоторых НПВП, прежде всего ацетилсалициловой кислоты, оказывать антитромбоцитарное действие обусловила их применение у пациентов с СКВ и наличием АФС.

#### Таблица 5. Частота побочных эффектов у пациентов с ревматическими

заболеваниями, n=938							
Характер побочных эффектов	ПМП, n (%)	XЛ, n (%)	ГХЛ, n (%)**				
Кожа и придатки	33 (3)	25 (5)	8 (2)				
сыпь	31 (2)	23 (4)	8 (2)				
обесцвечивание волос	2 (0,2)	2 (0,4)	0 (0)				
Глаза	70 (7)	63 (12)	9 (2)				
кератопатия	41 (4)	38 (7)	3 (1)				
нечеткое зрение	26 (3)	21 (4)	5 (1)				
ретинальные изменения*	3 (0,3)	2 (0,3)	1 (0,2)				
Желудочно-кишечный тракт	67 (7)	34 (6)	33 (8)				
тошнота и/или рвота	46 (5)	26 (5)	20 (5)				
диарея	14 (2)	5 (1)	9 (2)				
абдоминальные боли	7 (1)	3 (1)	4 (1)				
Нервная система, мышцы	19 (2)	27 (3)	2 (1)				
головная боль	9 (1)	7 (1)	2 (1)				
ночные кошмары	4 (0,4)	4 (1)	0 (0)				
миопатия	6 (0,6)	6 (1)	0 (0)				
Другие	23 (2)	16 (3)	7 (2)				
Общее количество	212 (23)	153 (28)	59 (14)				

только у одного больного наблюдалась ретинопатия \* обусловленная приемом ПМП частота побочных эффектов при рименении ХЛ оказалась выше (28%), чем при лечении ГХЛ (15%).

Важно отметить, что сегодня мы не располагаем убедительными доказательствами (т.е. отсутствуют данные хорошо спланированных, с репрезентативным количеством больных, контролируемых рандомизированных исследований) положительной эффективности НПВП у больных СКВ при наличии поражений внутренних органов и жизненно важных систем, а также увеличения их выживаемости.

Основываясь на собственном многолетнем опыте и результатах большого количества сообщений, американские ревматологи пришли к следующим выводам в отношении применения НПВП у пациентов с СКВ:

- подавляющее большинство больных на разных сталиях заболевания принимают НПВП по поводу лихорадки, головной боли, миалгий, артралгий или артритов и/или серозитов;
- при мышечно-скелетных проявлениях аспирин более эффективен по сравнению с ибупрофеном, целекоксиб более эффективен и безопасен, чем другие представители НПВП;
- риск развития таких побочных эффектов, как повышение фоточувствительности, задержка жидкости, развитие артериальной гипертензии, гастроинтестинальной ульцерации и асептичес менингита при применении НПВП, выше по сравнению с таковым у здоровых лиц;
- частота развития побочных эффектов при применении НПВП ниже таковой при учете факторов риска и данных динамических осмотров больных;
- следует оценить соотношение «рискпольза»;
- предпочтительнее применять аспирин, напроксен или целекоксиб; с целью снижения частоты и тяжести побочных действий следует использовать минимально эффективные дозировки НПВП, ограничивая длительность их применения.

Продолжение в следующем номере.



# Применение горов в ревматологии по материалам научно-практической конференции «Инновационные технологии лечения в ревматологии

с позиции доказательной медицины» (30-31 октября 2014 года, г. Киев)

Глюкокортикоиды (ГК) широко применяют в медицине с 1948 г. (D.T. Boumpas et al., 1993), и сегодня препараты этой группы остаются одними из наиболее востребованных в лечении ревматических заболеваний в качестве противовоспалительных и иммуносупрессивных лекарственных средств. Недавние исследования показали, что ГК даже при применении в низких дозах обладают способностью модифицировать течение ревматоидного артрита (РА). Это дало повод к возобновлению дискуссий о соотношении между риском и пользой при проведении терапии ГК.

О современных подходах к применению ГК в ревматологии и месте этой группы препаратов в международных рекомендациях по лечению РА рассказала доктор медицинских наук, профессор Национальной медицинской академии последипломного образования им. Шупика (г. Киев) Неонила Михайловна Шуба:



- ГК - одни из наиболее эффекпротивовоспалительных средств, обеспечивающих быстрый клинический эффект, поэтому трудно представить сегодня лечение многих ревматических заболеваний без их применения, несмотря на успехи, достигнутые в использовании биологических препаратов.

В настоящее время выделяют два механизма действия ГК – геномный и негеномный.

Геномный механизм осуществляется посредством связывания ГК со специфическими цитоплазматическими рецепторами и проявляется при использовании любых дозировок ГК (начиная с 2,5 мг/сут и выше в преднизолоновом эквиваленте) не ранее чем через 30 мин после образования гормон-рецепторного комплекса. Фундаментальным механизмом геномного действия ГК является регулирование транскрипции генов, контролирующих синтез протеинов и ДНК в клетках-мишенях. В результате активации в клетках транскрипции генов повышается скорость образования белков, обладающих противовоспалительным эффектом, среди которых важнейшую роль играют липокортины. Последние вызывают подавление активности фосфолипазы-А и блокируют высвобождение арахидоновой кислоты, следствием чего является снижение синтеза в клетках простагландинов и лейкотриенов, ослабление их метаболических и регуляторных эффектов. Это, в свою очередь, приводит к уменьшению проницаемости клеточных мембран и обусловливает противовоспалительный эффект ГК. Следует отметить, что ГК ингибируют высвобождение арахидоновой кислоты как по липоксигеназному, так и по циклооксигеназному пути, что определяет их большую безопасность по сравнению с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в отношении гастроинтестинальных осложнений.

Негеномные эффекты ГК являются результатом прямого физико-химического взаимодействия с биологическими мембранами или мембранными рецепторами, развиваются под влиянием более высоких дозировок и проявляются через несколько секунд или минут после введения препарата. Дозы ГК, обеспечивающие выраженный негеномный эффект, - 60-250 мг/сут и выше в преднизолоновом эквиваленте.

Негеномный эффект ГК связывают со следующими меха-

- стабилизацией клеточных мембран и мембран органелл, снижением проницаемости капиллярного эндотелия, защитой клеток от цитотоксического воздействия;
- угнетением активности фагоцитирующих мононуклеаров и уменьшением клиренса покрытых антителами эритронитов и тромбонитов:
- подавлением миграции лейкоцитов в очаге воспаления;
- снижением функциональной активности эндотелиоцитов, моноцитов, макрофагов, нейтрофильных гранулоцитов и фибробластов.

ГК обладают также способностью блокировать один из цитоплазматических транскрипционных факторов, играющий важнейшую роль в развитии хронического воспаления, нуклеарный фактор каппа В (NF-кВ). Блокируя транслокацию NF-кВ из цитоплазмы в ядро, ГК таким образом подавляют образование цитокинов, металлопротеаз и оксида азота.

В целом ГК влияют на синтез наибольшего количества цитокинов и других провоспалительных факторов по сравнению со многими другими препаратами, используемыми в лечении РА (сульфасалазином, солями золота, метотрексатом, циклоспорином, лефлуномидом, ингибиторами фактора опухоли, ЦОГ-2 селективными НПВП), что и определяет их выраженное противовоспалительное действие.

ГК обеспечивают также ряд других важных клинических эффектов: противоаллергический, иммуносупрессорный, обезболивающий. Важно, что ГК не только снижают выраженность болевого синдрома при РА, но и замедляют эрозивные процессы, т.е. обладают структурно-модифицирующим эффектом, что отличает их от НПВП.

Для того чтобы обеспечить эффективность и безопасность терапии ГК, важно знать, какие дозы этих препаратов и при каких состояниях целесообразно назначать. Номенклатура доз ГК, принятая в 2002 г., ожидаемые эффекты терапии и показания привелены в таблице.

Доказательная база ГК, включая результаты исследований последних лет, свидетельствует о том, что эти препараты попрежнему занимают важное место в терапии РА, особенно в начале лечения — до наступления действия базисных лекарственных средств. Р. Emery et al. пришли к выводу, что при одноразовом введении ГК на ранней стадии РА недостаточная их эффективность является неблагоприятным прогностическим признаком.

Лечение низкими дозами ГК нередко позволяет адекватно контролировать воспаление при РА, не уступая в этом отношении базовым препаратам (с приемлемым профилем токсичности), а также снижать скорость рентгенологического прогрессирования у больных с ранним активным РА (особенно в комбинации с метотрексатом и лефлуномидом) (J.S. Smolen, 2003).

Актуальным подходом считается комбинация ГК с синтетическими базисными препаратами на ранних стадиях развития РА в течение нескольких недель, а в соответствии с современными европейскими рекомендациями (EULAR, 2013) — в течение 6 мес с постепенным снижением дозы.

Безопасность терапии ГК остается крайне актуальной темой, и накопленные доказательная база и клинический опыт применения позволяют сделать следующие выводы.

- Доза ГК 7,5-9 мг в преднизолоновом эквиваленте является относительно безопасной в отношении риска развития остеопороза (ОП), а выраженность ОП нарастает с увеличе-
- Аваскулярный некроз кости при назначении низких доз ГК является редким побочным эффектом.
- В исследованиях с назначением низких доз ГК не было отмечено случаев развития миопатий.
- Низкие дозы ГК практически не подавляют секрецию гонадотропных гормонов и существенно не влияют на половую функцию.
- Применение ГК фактор риска проявления уже имеющегося сахарного диабета (СД), но не его развития de novo.
- Низкодозовая терапия ГК существенно не влияет на развитие кардиоваскулярных осложнений при РА в отличие от терапии высокими лозами.
- Аритмии и внезапная смерть редкое осложнение лечения ГК, которое связано в основном с использованием пульс-терапии.
- В нескольких научных работах, в том числе исследовании COBRA, показано, что прием ГК не увеличивает риск развития сердечной недостаточности.
- ГК-индуцированная артериальная гипертензия (АГ) является дозозависимым осложнением, и риск ее развития невелик при применении средних и низких доз ГК. На развитие ГК-индуцированной АГ в значительной степени влияет

наличие факторов риска: исходный уровень артериального давления, количество потребляемой соли, состояние функции почек и т.л.

- В исследованиях с применением ГК не было отмечено случаев развития глаукомы и катаракты у пациентов без факторов риска.
- Отсутствуют данные о повышении риска возникновения кровотечений из верхних отделов ЖКТ, на основании чего сделан вывод о том, что у больных, не получающих одновременно НПВП и/или не имеющих факторов риска, нет необходимости в назначении гастропротекторов.
- Пациенты с дополнительными факторами риска (ОП, ожирением, АГ, предрасположенностью к развитию СД или глаукомы) требуют тщательного наблюдения (J'A.P. Da Silva

Что касается риска развития ОП, то сегодня существует мнение, что рациональное использование ГК у больных с ранним артритом оказывает минимальное воздействие на костную массу. Например, М. Ibanez et al. (2010) на основании результатов исследования, длившегося 2 года, сделали вывод, что частое использование ГК в качестве мост-терапии у пациентов с ранним артритом, вероятно, не ассоциируется с потерей костной массы, и, напротив - кумуляция ГК может ассоциироваться с повышением околосуставной минеральной плотности кости.

Если говорить о выборе среди ГК для лечения ревматических заболеваний, то оптимальным является использование препаратов со средней продолжительностью действия - преднизолона и метилпреднизолона. Важным критерием выбора служит информация о профиле безопасности препарата, на основании результатов многочисленных исследований можно сделать вывод, что оптимальным в этом отношении является метилпреднизолон (Медрол). Применение Медрола сопряжено с меньшей частотой побочных эффектов (таких как язва желудка, отеки, повышение артериального давления, гипокалиемия, миопатии, гирсутизм, кушингоид, стрии, угревая сыпь, повышение аппетита) по сравнению с преднизолоном, гидрокортизоном, дексаметазоном, триамцинолоном. В то же время наибольшая частота развития ГК-индуцированного ОП, нарушения функции надпочечников характерны для применения дексаметазона. На фоне приема дексаметазона и триамцинолона также чаще наблюдается активация инфекций, развитие тромбоцитопенической пурпуры.

Оригинальный метилпреднизолон хорошо изучен в клинических исследованиях с использованием разных форм этого препарата – таблетированной (Медрол), для внутривенного (Солу-Медрол), внутримышечного и внутрисуставного (Депо-Медрол) введения. Доказательная база этих препаратов включает исследования с участием разных категорий пациентов, в том числе с сопутствующими состояниями и тяжелыми осложнениями. Так, в исследовании Y. Allanore et al. (2006) Солу-Медрол применяли у больных с воспалительными миопатиями и признаками миокардита, обнаруженными при биопсии миокарда. Эти пациенты получали Солу-Медрол в дозе 1 г в течение 3 дней с последующим переходом на поддерживающие дозы преднизолона и иммуносупрессоров. После 2 мес наблюдения отмечено исчезновение кардиоваскулярных симптомов, а через 6 мес лечения клинические улучшения были подтверждены при проведении обследования с использованием магнитно-резонансной томографии: обнаружено заметное уменьшение рубцовой ткани и повышенной контрастности.

В исследовании Y. Kamata et al. (2005) наблюдали эффект пульс-терапии Солу-Медролом при смешанном заболевании соединительной ткани с легочной АГ.

Очень интересны результаты исследования STIVEA, в котором был получен положительный эффект трехнедельного курса внутримышечных инъекций Депо-Медрола в дозе 80 мг (однократное введение в течение недели) у больных с очень ранним воспалительным полиартритом. Данная тактика помогла отсрочить назначение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), а у 10% пациентов предотвратила переход раннего полиартрита в PA (S. Verstappen, 2010).

В рекомендациях Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейской противоревматической лиги (EULAR) 2010 г. по ведению РА указывается, что ГК обладают не только противовоспалительным, но и болезньмодифицирующим эффектом, а их сочетанное применение с БПВП обеспечивает значительно лучшие исходы по сравнению с терапией только БПВП. При этом более быстрый эффект наступает при использовании высоких доз ГК.

В руководстве EULAR 2013 г. низкие дозы ГК рекомендовано рассматривать как часть начальной терапевтической стратегии (в комбинации с одним или более болезньмодифицирующими препаратами) до 6 мес. При этом дозы ГК следует титровать в зависимости от быстроты достижения клинического эффекта.

Таким образом, ГК во многих случаях остаются незаменимым компонентом лечения РА, а рациональное их использование, правильное дозирование и тшательный подбор пациентов способствуют обеспечению безопасности терапии.

Подготовила Наталья Очеретяная

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

WUKMED0315019



	Низкая доза	Средняя доза	Высокая доза	Очень высокая доза	Пульс-терапия
Суточная доза в преднизолоновом эквиваленте	≤7,5 мг	<7,5 мг-≤30 мг	>30 мг-≤100 мг	>100 mr	≥250 мг
Насыщение рецепторов	<50%	≥50%-<100%	До 100%	100%	100%
Негеномные эффекты	~0	Не значимы	+	+++	++++
Побочные эффекты	Относительно мало	Значительные и дозозависимые	Серьезные при длительном лечении (1,5-2 мес)	Серьезные. Лечение более 4 нед недопустимо	Относительно мал при лечении ≤5 дней
Применение	Обычная поддерживающая терапия	Первоначальное лечение первично-хронических ревматических заболеваний	Начальное лечение подострых заболеваний, не угрожающих жизни обострений или висцеральных поражений при РА и др.	Начальное лечение острых заболеваний или угрожающих жизни обострений C3CT, системных васкулитов и PA	Подавляющая терапия при остром или угрожающем жизни течении СЗСТ, системных васкулитов и РА

Таблица. Доз ГК и их применение

# «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

метилпреднизолона сукцинат натрия, порошок для инъекций

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

# Депо-Медрол

метилпреднизолона ацетат, суспензия для инъекций

суспензия для инъекций 40мг/мл



### Ваши пациенты будут Вам благодарны

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

#### медар-Ол (метилпреднихолон) 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.

Προσπαιαστας προτες το προσπαιαστας το προσπ

#### СОЛУ-МЕДРОЛ (метилпреднизолон).

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

#### ДЕПО-МЕДРОЛ (метилпреднизопона ацетат) Суспекзая для визъекций 40 мг/ил метилпреднизопона ацетата во флаконах по 1 мг Краткая инструкция для медицинского применения препарата.

Reasonment Six integrations: sugresposes processes approaches a service processes and companies and





# Для лікування Ваших пацієнтів зі стабільною стенокардією<sup>1</sup>



# **Інноваційний антиангінальний препарат**

- внижу€ частоту нападів стенокардії<sup>2,3</sup>
- збільшує толерантність до фізичного навантаження<sup>2</sup>
- не впливає на гемодинаміку⁴

#### Скорочена інструкція до застосування препарату Ранекса® (ранолазин)

**Склад:** 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить ранолазину 500 або 1000 мг **Показання.** 

Лікування стабільної стенокардії.

#### Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату.
- Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).
- Печінкова недостатність середнього або тяжкого ступеня.
- Одночасне призначення потужних інгібіторів СҮРЗА4 (наприклад, ітраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, інгібітори ВІЛ-протеази, кларитроміцин, телітроміцин, нефазодон).
- Одночасне призначення антиаритмічних засобів класу la (наприклад, хінідин) або класу III (наприклад, дофелітид, соталол), крім аміодарону.

#### Побічні реакції.

*Нечасто*: анорексія, зниження апетиту, дегідратація, тривога, безсоння, сплутаність свідомості, галюцинації, запаморочення, головний біль.

#### Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

. Інгібітори СҮРЗА4 та Р-др.

Ранолазин є субстратом СҮРЗА4, тому інгібітори СҮРЗА4 підвищують концентрацію ранолазину в плазмі крові. Можливо, буде необхідно зниження дози препарату.

Ранолазин є субстратом P-gp. Інгібітори P-gp (наприклад, циклоспорин, верапаміл) підвищують концентрацію ранолазину в плазмі крові. Можливо, буде необхідно зниження дози препарату.

При одночасному застосуванні ранолазину та інших препаратів, що подовжують інтервал QT, може виникнути фармакодинамічна взаємодія та підвищитися ризик розвитку шлункових аритмій.

UA\_Ran-01-2014\_V4\_Visual

Виробник Менаріні-Фон Хейден ГмбХ Лейпцігер штрасе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. Адреса Представництва «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ» Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

За додатковою інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату.

Р. П. МОЗ України № UA/13676/01/01; № UA/13676/01/02 від 16.04.2014

- 1. Інструкція для медичного застосування препарату Ранекса №400 від 16.06.2014;
- 2. Chaitman BR, et al. JAMA 2004;291:309-16;
- 3. Stone P, et al. J Am Coll Cardiol 2006;48(3):566-75;
- 4. Chaitman BR, et al. J Am Coll Cardiol 2004;43:1375-82.

