ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

Здоров'я України

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

XXI сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

№ 1 (44)
лютий 2016 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37639

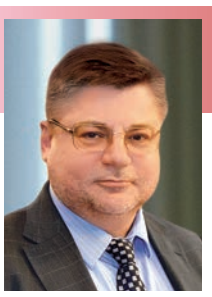
Кардіологія
Ревматологія
Кардіохірургія

Академик НАМН Украины

Владимир Коваленко

2015 год в украинской кардиологии и ревматологии

Читайте на сторінці **5**



Член-корреспондент НАМН Украины

Александр Пархоменко

Тромбозы и эмболии в медицинской практике

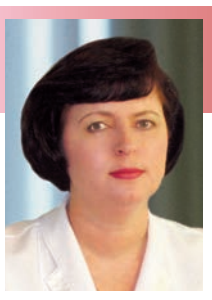
Читайте на сторінці **14**

Член-корреспондент НАМН Украины

Борис Тодуров

Хирургическое лечение кардиомиопатий и сердечной недостаточности

Читайте на сторінці **31**



Доктор медицинских наук, профессор

Елена Митченко

Семейные гиперхолестеринемии: современное состояние проблемы и новые перспективы в лечении

Читайте на сторінці **39**

Доктор медичних наук, професор

Борис Яременко

Системний червоний вовчак: клінічно значущі аспекти

Читайте на сторінці **54**

Контролюйте запалення там, де це необхідно

Література: **1.** Data on file. Pfizer Inc. **2.** Fiel S.B., Vincken W. Systemic corticosteroid therapy for acute asthma exacerbations. J Asthma. 2006;43(5):321–331. **3.** Smith M.D., Ahern M.J., Roberts-Thomson P.J. Pulse methylprednisolone therapy in rheumatoid arthritis: Unproved therapy, unjustified therapy, or effective adjunctive treatment? Annals of the Rheumatic Diseases. 1990;49:265–267. **4.** Koyonos L., Adam B.Y., Allison G. M. et. al. A Randomized, Prospective, Double-Blind Study to Investigate the Effectiveness of Adding DepoMedrol to a Local Anesthetic Injection in Postmeniscectomy Patients With Osteoarthritis of the Knee. The American Journal of Sports Medicine. 2009; 37(6):1077-1082. **5.** Czock D., Frieder K., Franz M. et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Systemically Administered Glucocorticoids. Clin Pharmacokinet. 2005;44(1): 61-98.

ДЕПО-МЕДРОЛ (метилпреднізолону ацетат)
Суспензія для ін'єкцій 40 мг/мл метилпреднізолону ацетату у флаконах по 1 мл.
Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання. В/м введення: ендокринні розлади, ревматологічні ураження , колагенози, дерматологічні захворювання, алергічні стани, офтальмологічні захворювання, захворювання травного тракту та органів дихання, гематологічні, онкологічні захворювання, набряковий синдром, розсіяний склероз у фазі загострення захворювання інших органів та систем. Внутрішньосиновіальне застосування та введення у м'які тканини як допоміжна терапія для короткочасного застосування: синовіт при остеоартриті, ревматоїдний артрит, бурсит, гострий подагричний артрит та інше. Введення в патологічний осередок: келоїди, локалізований гіпертрофічні, інфільтровані осередки запалення та ін. Введення *per rectum*: виразковий коліт. **Спосіб застосування та дози.** Місцеве застосування-доза для внутрішньосуглобового введення залежить від розміру суглоба та тяжкості стану хворого. Доза препарату для внутрішньом'язового введення залежить від патологічного стану, що підлягає терапії. Якщо бажано досягти тривалої дії, можна вводити в/м 1 раз на тиждень, доза обчислюється шляхом помноження добової пероральної дози метилпреднізолону на 7. Доза добирається залежно від тяжкості захворювання і реакції хворого на лікування. Для більш детальної інформації див. інструкцію для застосування препарату. **Протипоказання.** Системні грибкові інфекції. Відома підвищена чутливість до компонентів препарату. Внутрішньовенне, інтратекальне, епідуральне та інтраназальне введення, та інші. Більш детально – див. інструкцію до застосування. **Побічні реакції.** Порушення водно-електролітного балансу, скелетно – м'язові порушення, побічна дія з боку травного тракту, шкіри, неврологічні порушення, порушення з боку ендокринної системи, офтальмологічні, метаболічні, імунні порушення, анафілактичні реакції; побічні реакції, що спостерігаються при введенні не рекомендованими шляхами. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Відмічалися випадки виникнення судом при одночасному застосуванні метилпреднізолону та циклоспорину. Фармакологічні взаємодії при застосуванні Депо-Медролу такі ж, як і у випадку інших кортикостероїдів, однак прояви взаємодій можуть бути змінені через особливості всмоктування. Кортикостероїди взаємодіють переважно з рифампіцином, фенітоїном, барбітуратами, естрогенами, кетоконазолом, троглендоміцином, еритроміцином, саліцилатами, етакриновою кислотою, тіазидами, фуросемідом, індометацином, НПЗП, циклофосфамідом, амфотерицином, протидіабетичними засобами. Введення вакцин на основі живих атенуйованих вірусів, протипоказано. **Фармакологічні властивості.** Депо-Медрол містить синтетичний глюкокортикоїд, похідне 6- метилпреднізолону - метилпреднізолону ацетат. Він виявляє сильну та тривалу протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне посвідчення в Україні: № UA/10030/01/01 від 09.09.2014.

СОЛУ-МЕДРОЛ (метилпреднізолон)
Ліофілізований порошок 40 мг, 125 мг у двокамерних флаконах;
500 мг, 1000 мг у флаконах + 1 флакон із розчинником.
Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання. Ендокринні, ревматичні захворювання, захворювання колагенової тканини, дерматологічні захворювання, алергічні стани, захворювання очей, захворювання шлунково-кишкового тракту, органів дихання, гематологічні, онкологічні захворювання, набряки, захворювання нервової системи, та ін. **Спосіб застосування та дози.** Солу-Медрол можна призначати у вигляді в/в ін'єкцій, інфузій, або у вигляді в/м ін'єкцій. Як додаткова терапія при станах, що загрожують життю, Солу-Медрол рекомендовано вводити 30 мг/кг в/в протягом щонайменше 30 хвилин. Введення можна повторювати кожні 4-6 годин протягом 2 діб. Пульс-терапія при ревматоїдних захворюваннях: 1г/добу в/в протягом 1–4 днів або 1 г/місяць протягом 6 місяців в/в. Більш детально - див. інструкцію до застосування. **Протипоказання**: відома підвищена чутливість до метилпреднізолону чи інших компонентів препарату, системні грибкові інфекції. Інтратекальний та епідуральний шляхи введення. **Побічні реакції.** Побічні реакції типові для усіх системних кортикостероїдів. Маскування інфекційного процесу, загострення латентних інфекцій. Порушення функції імунної, ендокринної систем, порушення метаболізму та обміну речовин, порушення психіки, функції нервової системи, функції органа зору, слуху та вестибулярного апарату, порушення функції серцево-судинної системи, органів дихання, грудної клітки та середостіння, порушення функції шлунково-кишкового тракту, з боку шкіри та підшкірної тканини, порушення функції опорно-рухового апарату та сполучної тканини, порушення функції репродуктивної системи і молочних залоз, загальні порушення в місці введення препарату, зміни в результатах лабораторних досліджень, ускладнення при проведенні процедур (патологічні переломи, компресійні переломи хребта, розрив сухожилля). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** При одночасному призначенні метилпреднізолону та циклоспорину відбувається взаємне пригнічення метаболізму. Препарати, що індукують печінкові ферменти можуть підвищувати кліренс метилпреднізолону. Інгібітори CYP3A4 можуть уповільнювати метаболізм метилпреднізолону і тим самим знижувати його кліренс. Метилпреднізолон може підвищувати кліренс ацетилсаліцилової кислоти. Кортикостероїди можуть як підвищувати, так і знижувати ефективність пероральних антикоагулянтів; **Особливості застосування.** Кортикостероїди можуть маскувати деякі симптоми інфекції, також на фоні лікування можуть виникнути нові інфекційні процеси. Вакцинація живою або живою ослабленою вакциною протипоказана пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. Іноді можуть виникати анафілактоїдні реакції. Спостерігалися випадки серцевої аритмії та/або серцево – судинної недостатності. Можливі порушення психіки. Можливе підвищення рівня глюкози крові. Більш детально - див. інструкцію до застосування. **Фармакологічні властивості.** Ін'єкційна форма метилпреднізолону (синтетичний глюкокортикостероїд) для внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення. Даний висококонцентрований розчин підходить для лікування патологічних станів, при яких необхідна ефективна та швидка дія гормону. Метилпреднізолон чинить сильну протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне посвідчення в Україні: № UA/2047/01/01, UA/2047/01/02, UA/2047/01/03, UA/2047/01/04 від 09.09.2014.

МЕДРОЛ (метилпреднізолон)
Таблетки 4 мг по 30 таблеток в упаковці; 16 мг по 50 таблеток в упаковці; 32 мг по 20 таблеток в упаковці.
Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання до застосування. Ендокринні захворювання, ревматичні захворювання, колагенози, шкірні захворювання, алергічні стани, захворювання очей, органів дихання, гематологічні, онкологічні захворювання, набряковий синдром, захворювання травного тракту, нервової системи, інших органів та систем, трансплантація органів. **Спосіб застосування та дози.** Початкова доза може варіювати залежно від характеру захворювання. Високі дози можуть застосовуватись про таких захворюваннях і станах, як розсіяний склероз (200 мг/добу), набряк мозку (200 - 1000 мг/добу), трансплантація органів (до 7 мг/кг/добу). **Протипоказання.** Системні грибкові інфекції. Системні інфекції у тих випадках, коли специфічна протимікробна терапія не призначена. Гіперчутливість до компонентів препарату або до метилпреднізолону в анамнезі. Введення живих або живих атенуйованих вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів(КС). **Побічні реакції.** Порушення водно-електролітного балансу, побічні явища з боку опорно-рухової системи,травного тракту, шкірні прояви, метаболічні та неврологічні розлади, ендокринні,офтальмологічні та імунні порушення. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Медрол є субстратом ферменту цитохрому P450 (CYP) і метаболізується переважно за участю ферменту CYP3A4. Нестероїдні протизапальні засоби (ацетилсаліцилова кислота) у комбінації з КС слід застосовувати з обережністю через підвищений ризик виникнення шлунково-кишкових кровотеч та виразок. При одночасному застосуванні з пероральними коагулянтами можна розвинутися як посилений, так і послаблений ефект пероральних антикоагулянтів. Стероїди можуть знижувати терапевтичний ефект антихолінестеразних засобів при лікуванні міастенії гравіс. Пригнічення кори надниркових залоз, спричинене аміноглутетимідом, може загострювати ендокринні зміни, спричинені тривалим лікуванням глюкокортикоїдом (ГК). Оскільки КС можуть збільшувати концентрації глюкози в крові, може виникнути необхідність у корекції дози антидіабетичних засобів Більш детально-див. інструкцію, **Особливості застосування.** КС можуть маскувати симптоми інфекцій, крім того, на фоні КС терапії можуть розвинутися нові інфекції. Зростає ймовірність грибкових,бактеріальних, вірусних інфекцій. Можуть розвинутися алергічні реакції. При застосуванні високих доз можливі підвищення артеріального тиску, затримка солей, води, збільшення екскреції калію. Остеопороз спостерігається часто, але рідко діагностується. При проведенні лікування КС слід призначати найнижчу дозу, яка забезпечує достатній терапевтичний ефект, і коли стає можливим зниження дози, його слід проводити поступово. Після різкого припинення застосування ГК може розвиватися «синдром відміни» КС. Негативний вплив ГК на серцево-судинну систему, такий як розвиток дисліпідемії та артеріальної гіпертензії, може скоїяти пацієнтів з уже існуючими факторами ризику ускладнень з боку серцево-судинної системи до розвитку додаткових серцево-судинних ефектів, якщо застосовувати їх у високих дозах і тривалими курсами. Високі дози КС можуть спричинити розвиток гострого панкреатиту. КС слід призначати пацієнтам із підозрюваною або встановленою феохромоцитомою лише після відповідної оцінки співвідношення «ризик/користь». **Фармакологічні властивості.** Метилпреднізолон належить до групи синтетичних ГК. ГК не тільки виявляють істотний вплив на запальний процес та імунну відповідь, а також впливають на вуглеводний, білковий та жировий обмін, серцеву – судинну систему, скелетні м'язи і центральну нервову систему. Більшість показань до застосування ГК обумовлені їх протизапальними, імуносупресивними та протиалергічними властивостями. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне посвідчення в Україні: UA/2047/02/01, UA/2047/02/02, UA/2047/02/03 від 26.07.2012 р., Наказ МОЗ України № 124 від 06.03.2015.

Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики.

WUKMED0215024

За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн» в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 291-60-50.

Pfizer

німесулід

Німесил®

- 30 пакетиків з гранулятом для приготування суспензії
- 100 мг німесуліду у кожному пакетику, по 100 мг два рази на добу
- курс лікування до 15 діб

Нестероїдний протизапальний засіб[1]

- низький ризик гастроінтестинальних геморагічних ускладнень у порівнянні з іншими НПЗП, що широко застосовуються[2, 3, 4]
- висока антиколагеназна активність[5*]
- інгібує IL-1[6*,**], IL-6 [6*,**,7] та субстанцію "Р" [7]
- додаткове інгібування IL-8 та ФНП-α (у високих концентраціях)[8*]

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.
Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні засоби. Код АТС M01A X17.

Склад: 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесуліду 100 мг.

Показання: Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.**

Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 діб.

Побічні дії. Анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпура, підвищена чутливість, анафілаксія, гіперкаліємія, відчуття страху,нНервозність, нічні жахливі сновидіння, запаморочення, головний біль, сонливість, енцефалопатія (синдром Рейє), нечіткий зір, вертиго (запаморочення), тахікардія, гіпертензія, геморагія, лабільність артеріального тиску, приливи, задишка, астма, бронхоспазм, діарея, нудота, блювання, запор, метеоризм, гастрит, кровотечі у травному тракті, виразка та перфорація 12 палої кишки або шлунка, біль у животі, диспепсія, стоматит, випорожнення чорного кольору, збільшення рівня ферментів печінки, гепатит, миттєвий (фульмінантний) гепатит, із летальним кінцем у тому числі, жовтяниця, холестаз, свербіж, висип, підвищена пітливість, еритема, дерматит, кропив'янка, ангіоневротичинй набряк, набряк обличчя, еритема поліформна, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, дизурія, гематурія, затримка сечовипускання, ниркова недостатність, олігурія, інтерстиціальний нефрит, набряк, нездужання, астенія, гіпотермія.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від 02.08.2013 №684. **Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.**

Виробник Німесил®: Лабораторіос Менаріні С.А. Альфонс XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія. Файн Фудс енд Фармасьютикалз Н.Т.М. С.П.А. Віа дель артіджіанато, 8/10 - 24041, Брембате (БГ), Італія.

[1] Інструкції для медичного застосування препарата Німесил® від 10.07.2014 №483.
[2] Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L and Leone R. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. Drug Safety 2004; 27 (6): 411-420.
[3] Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, Drigo D, Riera-Guardia N, Giangreco M, Clagnan E, Tosolini F, Zanier L, Barbone F and Perez-Gutthann S. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. Pharmacoepidemiology and Drug Dafety 2013 Apr;22(4):365-75. doi: 10.1002/pds.3385. Epub 2012 Dec 11.
[4] MDM Data, Q3-2014. PharmXplorer Data, YTD/07/2014.
[5] Barracchini A, Franceschini N, Amicosante G, Oratore A, Minisola G, Pantaleoni G and Giulio di A. Can Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Act as Metalloproteinase Modulators? An In-vitro Study of Inhibition of Collagenase Activity. J. Pharm. Pharmacol. 1998; 50: 1417-1423.
[6] Bennett A and Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. Exp. Opin. Pharmacother., 1 (29), 277-286, 2000.
[7] Bianchi M, Broggini M, Balzarini P, Franchi S, Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. Int J Clin Pract. 2007 Aug;61(8):1270-7. Epub 2007 Jun 22.
[8] Kimura T, Iwase M, Kondo G, Watanabe H, Ohashi M, Ito D, Nagumo M. Suppressive effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor on cytokine release in human neutrophils. Int Immunopharmacol. 2003 Oct;3(10-11):1519-28.

* Дослідження "in vitro".
** Дослідження на тваринах.

За додатковою інформацією про препарат звертайтесь за адресою:
Представництво виробника "Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ" в Україні,
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89

BERLIN-CHEMIE MENARINI

РП № UA/9855/01/01
Nimes_01_2014_Visual. Затверджено до друку 12.09.2014

Нимесулид – самый эффективный из наиболее безопасных

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) играют фундаментальную роль в лечении широкого спектра состояний, ассоциирующихся с болью, воспалением и повышением температуры тела. Благодаря высокой эффективности при острой и хронической боли различной локализации и происхождения НПВП во всем мире являются одними из наиболее назначаемых препаратов.

Нимесулид – уникальный представитель класса НПВП, обладающий сбалансированным действием на обе формы циклооксигеназы (ЦОГ) с преимущественным ингибированием ЦОГ-2 (соотношение ЦОГ-2/ЦОГ-1 = 0,19) и относительно высокой константной диссоциации (pKa=6,5). Благодаря этому, с одной стороны, значительно снижается риск развития гастроинтестинальных осложнений по сравнению с таковым на фоне приема неселективных НПВП, а с другой – отсутствует значимая кардиоваскулярная токсичность, свойственная высокоселективным ингибиторам ЦОГ-2 – коксибам. Помимо действия на ЦОГ, нимесулид ингибирует хемотаксис и трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов; подавляет продукцию свободных радикалов, фактора некроза опухоли и провоспалительных цитокинов; предотвращает апоптоз хондроцитов, т.е. оказывает хондропротекторное действие (рис.). Нимесулид также подавляет центральные механизмы боли, чем может объясняться его более выраженное аналгетическое действие по сравнению со многими другими НПВП.

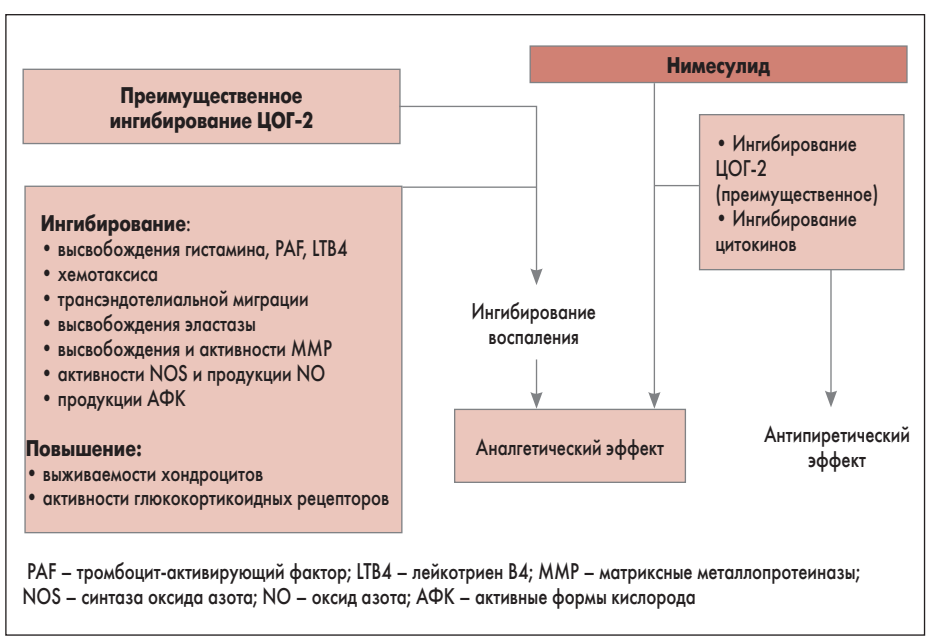


Рис. Мультимодальное действие нимесулида

Клинический профиль нимесулида

Эффективность и безопасность нимесулида изучались более чем в 200 рандомизированных контролируемых исследованиях с участием >90 тыс. пациентов с различными острыми и хроническими состояниями, сопровождающимися болью и воспалением. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что по аналгетической и противовоспалительной активности нимесулид значительно превосходит плацебо и, как минимум, не уступает другим НПВП (а в некоторых случаях превосходит их). Например, в сравнительном исследовании нимесулида, целекоксиба и рофекоксиба интенсивность боли у пациентов с остеоартритом уменьшалась быстрее всего при назначении нимесулида, при этом преимущество последнего по выраженности аналгетического действия над препаратами сравнения становилось достоверным уже через 15 мин после приема и сохранялось до конца наблюдения (Bianchi, Broggini, 2003).

Основные показания к назначению нимесулида включают воспаление суставов, боль при остеоартрите, лихорадку, мышечно-скелетные заболевания, а также острую боль различной локализации и этиологии (дисменорея, боль после операции и др.).

Безопасность НПВП

НПВП различаются по профилю переносимости, что необходимо учитывать при назначении препарата конкретному пациенту. Частое и/или длительное применение НПВП может приводить к развитию опасных осложнений. К наиболее частым побочным эффектам НПВП относятся гастроинтестинальные нарушения, гепато- и нефротоксичность, астма, аллергическая сыпь и нарушения гемопоэза. В эпидемиологических исследованиях также были получены указания на то, что НПВП могут ассоциироваться с повышенным риском развития кардиоваскулярных событий, включая застойную сердечную недостаточность, артериальную гипертензию и инфаркт миокарда.

Нимесулид имеет в целом благоприятный профиль безопасности (табл.). Препарат хорошо переносится независимо от пола, возраста пациентов и наличия в анамнезе непереносимости НПВП. По данным литературы, нимесулид является наиболее часто назначаемым аналгетиком, ассоциированным с более низким риском развития гастроинтестинальных осложнений (перфораций, кровотечения и язвообразования) по сравнению с другими НПВП.

Преимущества нимесулида

Нимесулид обычно хорошо переносится, в том числе пожилыми больными, которые часто принимают несколько препаратов разных групп. Нимесулид редко вступает в лекарственные взаимодействия, и частота побочных эффектов при его применении у пациентов пожилого возраста сопоставима с таковой у более молодых лиц.

Свидетельством высокой эффективности и безопасности в различных клинических ситуациях как у взрослых, так и у детей является присутствие нимесулида на фармацевтических рынках более чем 50 стран мира в последние 20 лет.

В многоцентровом исследовании IV фазы, проведенном в 106 клинических центрах Швейцарии, из 2043 пациентов, получавших нимесулид по поводу воспалительных и болезненных состояний, побочные реакции наблюдались у 9,7%. Исследователи пришли к выводу, что общая переносимость нимесулида является хорошей или очень хорошей в большинстве случаев – 90,5% (Pochobradsky et al., 1991).

Результаты итальянского постмаркетингового исследования с участием 22 938 пациентов с остеоартритом, получавших нимесулид в течение 1-3 нед, также показали хороший профиль переносимости препарата (Venegoni et al., 2010).

В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании прием нимесулида, назначаемого в дозе 100 мг 2 раза в сутки, ассоциировался с более низкой частотой гастроинтестинальных побочных реакций по сравнению с применением ибупрофена в дозе 600 мг 3 раза в сутки. По данным спонтанных сообщений, в Италии гастроинтестинальные побочные эффекты таких НПВП, как диклофенак, кетопрофен и пироксикам, регистрировались примерно в 2 раза чаще по сравнению с нимесулидом.

Venegoni и соавт. (2010) выполнили моделирование ожидаемой частоты госпитализаций вследствие гепатопатий и кровотечений из верхних отделов гастроинтестинального тракта в Италии до и после регуляторных мер (2006 г. vs 2009 г.), принимая во внимание изменение назначения нимесулида. Результаты исследования свидетельствуют о том, что гастродуоденальная токсичность нимесулида является ниже средней по сравнению с препаратами класса НПВП (при переходе с нимесулида на другой НПВП количество неблагоприятных событий существенно увеличивалось).

В 2007 г. было выполнено исследование по типу «случай-контроль» с целью изучения гастродуоденальной токсичности НПВП в Финляндии. Среди 6 неселективных и полуселективных НПВП, включенных в анализ (ибупрофен, кетопрофен, напроксен, диклофенак, мелоксикам и нимесулид), наиболее безопасными были ибупрофен и нимесулид.

Фармакоэпидемиологические исследования указывают на то, что нимесулид является эффективным НПВП с относительно благоприятным профилем безопасности. Необходимо учитывать, что индивидуальные или врожденные факторы риска могут повышать вероятность идиосинкразических реакций при лечении нимесулидом. Такими факторами могут быть специфические генетические нарушения, изменение экспрессии определенных генов, эпигенетические факторы и др.

Широкая клиническая эффективность в сочетании с уникальными фармакодинамическими свойствами, а также хорошая гастроинтестинальная и респираторная переносимость обеспечивают выгодное соотношение «польза-риск» для нимесулида в долгосрочной перспективе.

В международном исследовании, в котором приняли участие 300 врачей из европейских стран, оценивали узнавание брендов противовоспалительных препаратов. Нимесулид не только вошел в тройку лидеров по этому показателю, но и, по мнению врачей, являлся самым эффективным из наиболее безопасных препаратов на рынке НПВП (Tan et al., 2007).

Гастроинтестинальные реакции, включая диспепсию и другие нетяжелые нарушения, относятся к одним из самых распространенных побочных эффектов НПВП как класса. В то же время накоплены доказательства того, что нимесулид обладает лучшей переносимостью по сравнению с другими НПВП, особенно в отношении гастроинтестинальных изъязвлений, кровотечений и перфорации.

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях было доказано, что нимесулид ассоциируется с очень низкой частотой кровотечений из верхних отделов гастроинтестинального тракта (Bjarnason et al., 2005; Van Streenbergen, Peters, 1998).

Благоприятный клинический профиль гастроинтестинальной безопасности нимесулида также подтверждается данными детальных молекулярных и клеточных исследований (Bjarnason et al., 2005). Сочетание факторов, включая физико-химические свойства (почти нейтральный показатель pKa в отличие от традиционных НПВП, имеющих кислую реакцию), ЦОГ-1-сберегающий эффект, минимальное ингибирование гастропротекторных простагландинов, контроль высвобождения гистамина и подавление продукции активных форм кислорода при воспалении слизистой оболочки (например, при наличии Helicobacter pylori), обеспечивает низкий раздражающий

Продолжение на стр. 8.

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

Роксера®

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

Роксера® 15 мг та 30 мг:

унікальні дози — унікальні можливості[1]

Роксера® — єдиний розувастатин у 6 дозах, що дозволяє найбільш влучно досягати цілі[1]

Роксера®. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг розувастатину. **Лікарська форма.** Таблетка, вкрита плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМК-КоА-редуктази. Код АТС С10А А07. **Показання.** Гіперхолестеринемія. Первинна гіперхолестеринемія або змішана дисліпідемія. Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних порушень. Лікування атеросклерозу. *Діти та підлітки.* Лікування первинної гіперхолестеринемії або змішаної дисліпідемії внаслідок гетерозиготної родинної гіперхолестеринемії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до розувастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта; захворювання печінки в активній фазі, в тому числі невідомої етіології; стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв); міопатія, при вже існуючих факторах для міотоксичних ускладнень (для доз 30 мг і 40 мг такі фактори включають: помірне порушення функції нирок (кліренс креатиніну <60 мл/хв); гіпотиреоз; вроджені порушення з боку м'язів; наявність в анамнезі токсичності з боку м'язів, спричиненої іншими інгібіторами ГМК-КоА-редуктази чи фібратом; алкогольна залежність; азіатське походження; супутнє застосування фібратів; вік понад 70 років); супутній прийом циклоспорину; вагітність, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засобів контрацепції; дітям віком до 10 років. **Спосіб застосування та дози.** Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, застосовуючи діючі рекомендації. Роксеру можна приймати в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі. Таблетку не слід розжовувати або дробити. Таблетку ковтають цілою, запиваючи водою. *Лікування гіперхолестеринемії.* Рекомендована початкова доза становить 5 мг чи 10 мг перорально 1 раз на добу. Підбираючи початкову дозу слід враховувати індивідуальний рівень холестерину у пацієнта та серцево-судинний ризик, а також потенційний ризик розвитку побічних реакцій. *Дозування при порушенні функції нирок.* Для пацієнтів з легким та помірним порушенням функції нирок немає необхідності у корекції дози. У пацієнтів з порушенням функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну <60 мл/хв) рекомендована початкова доза становить 5 мг та протипоказані дози 30 мг та 40 мг. Пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок застосування Роксери протипоказано. **Побічні реакції.** Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Роксери, зазвичай слабкі та транзиторні. *Загальний стан.* Астенія. *З боку імунної системи.* Реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк. *З боку ендокринної системи.* Цукровий діабет (залежить від наявності факторів ризику). *З боку нервової системи.* Головний біль, запаморочення. *З боку травної системи.* Запор, нудота, біль у животі, панкреатит. *З боку шкіри та підшкірної клітковини.* Свербіж, висип та кропив'янка. *З боку скелетно-м'язової системи.* Міалгія, міопатія та рабдоміоліз. *З боку нирок.* Протеїнурія. *З боку печінки.* Збільшення рівня трансаміназ. *Лабораторні показники.* Як і з іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, можливе дозопропорційне зростання рівня печінкових трансаміназ та креатинкінази. Також можливе підвищення рівнів HbA1c. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин знижує підвищені концентрації ХС ЛПНЩ, ЗХС та тригліцеридів і збільшує концентрації ХС ЛПВЩ. Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку лікування, а 90% максимального ефекту досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні та підтримується протягом лікування. Розувастатин проходить обмежений метаболізм (приблизно 10%). Він піддається тільки мінімальному метаболізму на основі Р450, і цей метаболізм не є клінічно важливим. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 3, 6 або 9 блістерів у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

АТОРИС

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

аторвастатин

нова доза

нова доза

Аторис — найбільш призначуваний статин у Європі* з новими можливостями[1]

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

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

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Посилання: 1. ePharma Market, CEGEDIM, HmR, IMS, INSIGHT HEALTH, INTELLIX, MEDICUBE, PHARMSTANDART, PharmaZOOM 2013.

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

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

Ferz, Ukraine, 09/2014, 2014-0022366 (ukr)

2015 год в украинской кардиологии и ревматологии

Уважаемые коллеги, позади у нас остался трудный год. Кто-то связывал его с многочисленными надеждами, кто-то – с опасениями, и не столь важно, кто был прав, а кто обманулся в своих ожиданиях. Главное, что за этот год пришло понимание: даже в самых сложных условиях необходимо идти вперед и выполнять свой долг, а трудности, возникающие на этом пути, могут стать дополнительным стимулом для развития. Мировая медицинская наука в этот год не стояла на месте, и украинские специалисты, работавшие в новых, иногда – экстремальных условиях, тем не менее, стремились повышать свой профессиональный уровень в соответствии с растущими требованиями.

О том, какие направления развития кардиологии и ревматологии были заданы в 2015 году, наш корреспондент беседовала с **Президентом Ассоциации кардиологов Украины и Ассоциации ревматологов Украины, академиком НАМН Украины, директором ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктором медицинских наук, профессором Владимиром Николаевичем Коваленко**.

Владимир Николаевич, что нового принес 2015 год для специалистов в области кардиологии?

– 2015 год ознаменовался появлением большого количества новых рекомендательных документов и обновленных версий существующих руководств, призванных повысить уровень кардиологической помощи. Эксперты Европейского общества кардиологов (ЕОК) выпустили в свет несколько обновленных рекомендаций: по диагностике и лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST, болезней перикарда, инфекционного миокардита, по ведению больных с желудочковыми аритмиями и профилактике внезапной кардиальной смерти. Это связано с развитием диагностических и лечебных технологий и получением новых доказательных данных в области лечения указанных заболеваний. Однако, несмотря на развитие высокотехнологичных методов лечения кардиологических заболеваний, мировые эксперты все большее внимание уделяют вопросам их профилактики. Авторитетные ученые справедливо отмечают, что возможности даже самого современного лечения имеют свои пределы, а внедрение в практику каждой следующей инновации увеличивает стоимость терапии. Сосредоточенность на поиске эффективных инновационных методов лечения преимущественно развернутых стадий заболеваний в конечном итоге может привести к тому, что высокотехнологичные методики, которые в большинстве случаев все же не являются панацеей, станут непозволительной роскошью даже для стран с благополучной экономикой.

Гораздо более важная роль сегодня отводится методам профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и в этой связи все большее значение приобретает революционная концепция контроля факторов риска – их максимально раннего выявления и пожизненного лечения. Наибольшую озабоченность кардиологов вызывают такие факторы риска, как артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет, вклад которых в рост СС-заболеваемости неуклонно увеличивается. Поэтому в настоящее время фокус смещается в сторону пациентов низкого и умеренного СС-риска, особенно – молодого возраста, у которых доступные профилактические мероприятия, не требующие затрат, могут принести наибольшую пользу. В связи с этим все чаще встает вопрос о несовершенстве современных шкал оценки СС-риска и калькуляторов: с одной стороны, их упрощение делает использование более удобным, с другой – вне поля зрения врача остается множество факторов риска, важная роль которых показана в исследованиях последних лет.

В современных рекомендательных документах делается особый акцент на необходимости поощрения пациентов к изменению образа жизни, особенно – к снижению массы тела, изменению пищевых привычек, увеличению физической активности, отказу от курения. Еще одна проблема, которую сегодня обсуждают, – феномен взаимодействия факторов риска, в связи с чем специалисты различных профилей при лечении основного заболевания должны учитывать пользу влияния на сопутствующие состояния. Например, диабетологи не должны забывать о потенциальной пользе снижения уровня артериального давления и оптимизации липидного профиля у пациентов с сахарным диабетом. В свою очередь, кардиологи не должны упускать из виду метаболические показатели у кардиологических пациентов, а также стараться выявить и повлиять на дополнительные факторы, ухудшающие течение ССЗ, такие как депрессия, тревожные расстройства, хронический стресс.

Проблемам влияния стресса и тревожно-депрессивных расстройств в ушедшем году уделялось много внимания на мероприятиях, которые были организованы с участием и по инициативе сотрудников ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины…

– Необходимость рассмотрения данной проблемы была продиктована сложной политической и экономической ситуацией в Украине. Военные действия на востоке страны, тяжелая ситуация, в которой оказались мирные жители оккупированных территорий, неуверенность в будущем и ухудшение уровня жизни большого количества людей – все это способствовало резкому увеличению числа пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами. Стресс способствует возникновению и обострению многих заболеваний, а о том, что он часто играет роль пускового фактора в развитии острого инфаркта и инсульта, знают даже люди, далекие от медицины. Однако кардиологам сегодня все чаще приходится задумываться, какую роль играет хронический стресс в ухудшении течения хронических ССЗ, и постепенно мы приходим к пониманию, что в некоторых ситуациях без соответствующей медикаментозной поддержки или квалифицированной помощи психиатра или психотерапевта невозможно добиться удовлетворительных результатов лечения. Данной проблеме были посвящены отдельные конференции и пресс-конференция, прошедшая в рамках XVI Национального конгресса кардиологов Украины. Также в помощь практическим врачам разработаны методические документы и информационные материалы. Надеюсь, что проделанная работа поможет установлению более прочных связей между кардиологами и специалистами в области психиатрии, а также дальнейшему внедрению мультидисциплинарного подхода к лечению кардиологических больных.

Каким еще вопросам в области кардиологии уделялось особое внимание в 2015 году в Украине?

– Я хочу отметить, что ушедший год был сложным в финансовом отношении. Начаты реформы в области системы здравоохранения, и сегодня мы находимся на промежуточном этапе, но, тем не менее, Ассоциация кардиологов Украины и ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» продолжают работу по реализации программы организации медицинской помощи населению, имплементации новых достижений науки в практическую кардиологию, развитию международных связей, укреплению идеологии индивидуализированной медицины. Именно на индивидуализированных подходах к лечению ССЗ будет сделан акцент на следующем – XVII Национальном конгрессе кардиологов Украины, который состоится в сентябре 2016 года.

Много усилий было направлено на то, чтобы расширить внедрение современных диагностических методов, интервенционных технологий. В ходе научно-практических и образовательных мероприятий для врачей мы делали акценты на вопросах диагностики и лечения артериальной гипертензии, острого коронарного синдрома, нарушений ритма сердца. Очень важно, что в 2015 году продолжилось укрепление связей между кардиологами и кардиохирургами. На мой взгляд, мы добились значительных успехов в своем стремлении достичь взаимопонимания в вопросах вторичной профилактики ССЗ, роли хирургических, интервенционных и медикаментозных методов в лечении ССЗ. Отсутствие противоречий во взглядах кардиологов и кардиохирургов, понимание того, что мы имеем общие цели, является важным условием обеспечения преемственности лечения кардиологических пациентов.

Поскольку во всем мире проблемы, связанные с ССЗ, не теряют своей актуальности, и кардиальная патология по-прежнему занимает ведущие позиции в структуре общей смертности, Ассоциация кардиологов Украины выступила с инициативой объявить 2016 год годом Сердца в нашей стране. Мы надеемся, что это в очередной раз привлечет внимание государства и общества к проблемам СС-профилактики. Конгресс, который мы проведем в 2016 году, будет посвящен проблеме индивидуализированных подходов в лечении ССЗ.

Какие вопросы в области ревматологии особенно активно обсуждались в нашей стране в ушедшем году?

– В 2015 году была продолжена работа по внедрению биологической терапии в лечение ревматологических заболеваний с аутоиммунными и аутокомплексными механизмами развития. Данное направление очень перспективно, оно открывает совершенно новые возможности в лечении ревматологических пациентов, и наши специалисты уже убедились в этом.

Особенно важно, что нам удалось реализовать программу НАМН по использованию биологических агентов в лечении ревматологических заболеваний у детей, достигших 18 лет, которые переходят из детской ревматологии под наблюдение «взрослых» специалистов. Организация преемственности ведения таких пациентов, которые получали биологическую терапию в детских лечебных учреждениях, – важный момент, которому сегодня уделяют большое внимание в европейских странах. Для того, чтобы познакомиться с опытом других стран, мы провели в г. Киеве несколько совещаний с коллегами из Словении, Чехии, республик Прибалтики. Кроме того, на сегодня установлены тесные взаимоотношения с детскими ревматологами, педиатрами, организациями пациентов. Все это позволит оптимизировать процесс перехода подростков с ревматоидными заболеваниями во «взрослую» ревматологию, осуществлять его в соответствии с европейскими стандартами и обеспечить социальную поддержку молодых пациентов, многие из которых являются инвалидами.

Активно развивалось в 2015 году и другое направление – ранняя диагностика и лечение подагры и нарушений обмена мочевой кислоты. Данная проблема обсуждалась на совместных мероприятиях с участием кардиологов и ревматологов, поскольку гиперурикемия сегодня рассматривается как один из серьезных факторов СС-риска, предиктор и триггер развития атеросклероза и его осложнений.

Продолжение на стр. 7.

КоПлавікс®

таблетки, вкриті оболонкою, клопідогрель 75 мг / ацетилсаліцилова кислота 75 мг

ОПТИМАЛЬНІ ДОЗИ[1]
Встановлений профіль безпеки[4]

СУЧАСНА ФОРМА ВИПУСКУ[2]
Фіксована комбінація

ЗРУЧНІСТЬ ЛІКУВАННЯ[3]
Зменшення кількості таблеток

А тепер й більш доступне лікування для пацієнтів!*

Клінічні характеристики[4].

Показання. Профілактика атеротромботичних ускладнень у дорослих, які вже приймають клопідогрель та ацетилсаліцилову кислоту (АСК). Для продовження терапії у випадку: гострого коронарного синдрому без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без патологічного зубця Q на ЕКГ), у тому числі у хворих, яким було проведено стентування під час черезшкірного коронарного втручання; гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST у хворих, які отримують медикаментозне лікування, та за можливості проведення тромболізису.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючих речовин або будь-якої допоміжної речовини. Тяжка печінкова недостатність. Гостра патологічна кровотеча, така як кровотеча з пептичної виразки або внутрішньочерепний крововилив. Підвищена чутливість до нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), бронхіальна астма, риніт, назальні поліпи. Тяжка ниркова недостатність. III триместр вагітності.

Побічні реакції. Часті: гематоми, носові кровотечі, шлунково-кишкові кровотечі, діарея, біль у животі, диспепсія, поява синців, кровотеча в місці проколювання та ін.

* В рамках Медично-соціальної програми «ДОПОМОГА СЕРЦЮ» пацієнти, що перенесли гострий коронарний синдром, мають можливість з метою підвищення прихильності до лікування отримувати протягом 12 місяців. інформацію щодо ризиків виникнення та засобів профілактики серцевих нападів і важливості дотримання рекомендованого лікарем курсу лікування, а також наростаючу знижку на препарат Коплавікс® від 15% до 25% на упаковку з урахуванням ПДВ від роздрібної ціни в аптеках-учасниках програми. Організатор програми: ТОВ «Медікард». З деталями програми можна ознайомитися за телефоном 0 800 210 900. Дзвінки у межах України безкоштовні. Пропозиція дійсна з 01.01.2016 по 31.05.2016 на території України.

[1] 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2015 Aug 2. pii: ehv320. [2] Yusuf S. et al. Combination pharmacotherapy to prevent cardiovascular disease: present status and challenges. Eur Heart J. 2014; 35 (6): 353–364. [3] Pierre Deharo, Jacques Quilici et al. Fixed-dose aspirin–clopidogrel combination enhances compliance to aspirin after acute coronary syndrome. International Journal of Cardiology 172 (2014) e1–e2. [4] Інформація подана скорочено. Для отримання повної інформації про побічні реакції та особливості використання обов'язково ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату Коплавікс®. Р.П. в Україні № UA/11680/01/02. Наказ МОЗ України № 124 від 06.03.2015.

Інформація про лікарський засіб для розміщення у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилянська, 48–50а,
тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua SAUA.CLO.15.12.0553

SANOFI

ЗМІСТ

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

2015 год в украинской кардиологии и ревматологии
В.Н. Коваленко 5, 7

Особенности ведения пациентов с системной красной волчанкой и коморбидными состояниями
Г.А. Проценко. 25

КАРДІОЛОГІЯ

Преемственность ведения пациентов с ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования
А.В. Руденко, О.И. Жаринов 12-13

Тромбозы и эмболии в медицинской практике: от венозного тромбоэмболизма Вирхова к тромбоэмболическим осложнениям при неклапанной фибрилляции предсердий
А.Н. Пархоменко, Т.В. Гетьман 14-15

Особенности диагностики и лечения ТЭЛА у пожилых пациентов
В.Ю. Жаринова 16-17

Эволюция тромбопрофилактики и современные возможности пероральных антикоагулянтов
О.И. Жаринов, Ю.Ю. Кобеляцкий 19

Ацетилсалициловая кислота в первичной сердечно-сосудистой профилактике: современные позиции и перспективы 20-21

Урапидил в лечении гипертензивных кризов: доказательные данные и клинический опыт
А.Н. Пархоменко, О.И. Иркин, Л.И. Ткач. 23-24

Кардиологический пациент высокого риска: особенности ведения и обеспечения приверженности к терапии
В.И. Целуйко, О.С. Чабан. 26

Новая эра в антикоагулянтной терапии
Г. Никениг, Г.К. Динер, А. Экзадактилос и др. 28-29

Спіронолактон у сучасній кардіологічній практиці: відомі та нові факти
О.Й. Жарінов 30

Профилактика и лечение сердечной недостаточности: возможности терапии и новые хирургические технологии
Б.М. Тодуров, Е.П. Свищенко, Л.Г. Воронков и др. 31-33

Кардіоваскулярне здоров'я сучасної жінки: головне про фактори ризику і превентивні заходи
Т.М. Соломенчук, О.В. Восух 34-35

2015 год в украинской кардиологии и ревматологии

Продолжение. Начало на стр. 5.

Значительное внимание на всех научно-практических мероприятиях уделялось и вопросам лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата, связанных с поражением костной системы, – остеоартрита (ОА) и остеопороза (ОП), которые по своей распространенности конкурируют с ССЗ и часто становятся причинами потери трудоспособности и инвалидности. К сожалению, в последнее время интерес врачей к этим заболеваниям несколько снизился, что, очевидно, связано с повышенным вниманием к проблемам заболеваний с аутоиммунным механизмом развития. Однако ОА и ОП – одни из наиболее распространенных заболеваний среди пациентов пожилого и старческого возраста, и нельзя недооценивать их вклад в ухудшение качества и даже уменьшение продолжительности жизни больных. Хроническая боль, сопровождающая ОА, переломы костей вследствие ОП становятся причиной снижения двигательной активности и увеличения массы тела, развития депрессивных состояний, возникновения потребности в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов – НПВП (некоторые из них могут увеличивать СС-риск). Опытные специалисты знают, что для ОА и ОП характерна высокая коморбидность, и часто им сопутствует именно кардиальная патология. Ревматологи и семейные врачи должны направлять больше усилий на повышение эффективности лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата. С этой целью следует использовать все имеющиеся возможности, применяя не только НПВП, но и средства, улучшающие и стабилизирующие метаболизм костной и хрящевой ткани.

На протяжении последних лет звучали различные мнения о роли симптоматических медленнодействующих препаратов (SYSADOA) в лечении ОА. Какое место в лечении этого заболевания отводится для SYSADOA сегодня?

– SYSADOA сегодня остаются в схемах лечения ОА, это обосновано данными клинических исследований и потребностями реальной клинической практики, поскольку осуществлять эффективное лечение ОА только с помощью НПВП невозможно, учитывая ограничения в сроках применения и отсутствие у них структурно-модифицирующего эффекта.

В 2015 году состоялся юбилейный (75-й) конгресс Американской ассоциации ревматологов (ACR) в г. Сан-Франциско, на котором в рамках рабочего заседания Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам ОП и ОА (ESCEO) обсуждались новые (2014) рекомендации по лечению ОА коленного сустава, представленные в виде пошагового алгоритма. Основным отличием предлагаемых рекомендаций является использование симптоматических медленнодействующих препаратов для лечения ОА (SYSADOA) в качестве препаратов первого ряда и альтернативы парацетамолу. Применение парацетамола параллельно возможно коротким курсом с целью обеспечения немедленного болеутоляющего эффекта. НПВП и препараты гиалуроновой кислоты являются, согласно данным рекомендациям, препаратами второго ряда и применяются при неэффективности средств первой линии терапии. При назначении SYSADOA следует отдавать предпочтение рецептурным препаратам – глюкозамина сульфату и хондроитина сульфату, а не пищевым добавкам. Именно включение в метаанализы исследований, проведенных с применением пищевых добавок, стало причиной получения неопределенной оценки эффективности этой группы препаратов. На рынке США отсутствуют рецептурные препараты глюкозамина и хондроитина сульфата, они представлены только в виде пищевых добавок, что объясняет отсутствие рекомендаций по применению этих препаратов для лечения ОА кистей, тазобедренных и коленных суставов в рекомендациях ACR. Рецептурные кристаллический глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат имеют доказанную эффективность при длительном применении (от 6 месяцев до 3 лет) в отношении уменьшения выраженности симптомов ОА и структурно-модифицирующего действия, а также хороший профиль безопасности, что позволяет рассматривать их в качестве препаратов первой линии в лечении симптоматического ОА.

Какие ближайшие задачи стоят перед Ассоциацией ревматологов Украины?

– В настоящее время важной задачей является разработка новых протоколов по лечению подагры, ОА, системных заболеваний соединительной ткани – такое решение было принято в ходе последней научно-практической конференции, посвященной стандартизированным подходам к диагностике и лечению ревматологических заболеваний (октябрь 2015 г.). Кроме того, мы будем и в дальнейшем прилагать усилия для имплементации новых знаний и достижений медицинской науки в широкую среду врачей, установления тесного контакта специалистов первичного звена с ревматологами, ортопедами-травматологами. Это улучшит ситуацию в области диагностики, лечения и профилактики ревматологических заболеваний.

Ревматология – относительно молодая отрасль медицины, но сегодня она активно развивается, и мы должны даже в самые трудные времена стремиться сохранять высокий уровень знаний и получать практический опыт лечения ревматологических заболеваний в соответствии с современными мировыми стандартами.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

Нимесулид – самый эффективный из наиболее безопасных

Продолжение. Начало на стр. 3.

потенциал нимесулида для желудка и кишечника (Bjarnason et al., 2005; Van Streenbergen, Peters, 1998).

В многоцентровом популяционном исследовании было установлено, что частота желудочно-кишечных кровотечений при назначении нимесулида – одна из самых низких. По этому показателю нимесулид был сопоставим с ибупрофеном и имел значительные преимущества по сравнению с другими часто назначаемыми НПВП, такими как пироксикам, кетопрофен и кеторолак (последние два препарата отличались плохой гастроинтестинальной переносимостью).

Отчет Консенсусной рабочей группы

Проанализировав актуальную доказательную базу, Консенсусная рабочая группа по нимесулиду (CRGN) сделала ряд заключений по общему соотношению «польза-риск» при использовании данного препарата.

• Терапевтическая польза нимесулида оценивалась в сравнении с плацебо и наиболее широко применяемыми НПВП при основных одобренных показаниях, включая острую боль, боль при остеоартрите и первичную дисменорею. Доказано, что нимесулид является валидной терапевтической альтернативой другим НПВП при сопоставимой или более высокой клинической эффективности, характеризующейся более быстрым началом обезболивающего действия.

• Профиль побочных эффектов нимесулида в целом соответствует таковому НПВП как класса. Тем не менее частота гастроинтестинальных кровотечений, изъязвлений и перфораций при использовании нимесулида ниже таковой по сравнению с другими НПВП. Частота почечных, тяжелых кожных и печеночных реакций низкая и сопоставима с аналогичным показателем для других НПВП.

• Данные постмаркетингового мониторинга подтвердили отсутствие каких-либо новых сигналов в отношении легких или тяжелых неблагоприятных реакций при использовании нимесулида.

Нимесулид продолжает широко применяться в Европе

Целью исследования Franchi и соавт. (2015) было изучить вопрос о назначении нимесулида врачами общей практики в 9 странах Европы. Из 1387 опрошенных врачей 1277 (92%) в своей практике использовали нимесулид.

Согласно результатам проведенного исследования нимесулид широко применяется в европейских странах и в большинстве случаев назначается в адекватных дозах и с оптимальной длительностью. В ходе анализа терапевтических показаний было установлено, что чаще всего нимесулид назначался по поводу острой боли различного происхождения. В среднем 72% назначений были осуществлены для симптоматического лечения остеоартикулярных заболеваний. В целом полученные данные свидетельствуют о том, что в Европе нимесулид попрежнему занимает значимое место в арсенале противовоспалительных и обезболивающих препаратов.

! В 2015 г. положительное соотношение «польза-риск» для нимесулида было подтверждено Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA). Частота предоставления периодических отчетов о безопасности (PSUR) для нимесулида была увеличена с 3 мес до 6 лет, как для большинства препаратов. Основываясь на решении EMA, Итальянское агентство по лекарственным средствам (AIFA) возобновило лицензию с неограниченным сроком действия на продажу нимесулида, что является признанием качества, безопасности и эффективности препаратов, содержащих нимесулид.

Выводы

Имеющиеся на сегодня данные позволяют рассматривать нимесулид в качестве оптимального НПВП для лечения различных состояний, сопровождающихся болью и воспалением.

! Высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности нимесулида продемонстрированы более чем в 200 рандомизированных контролируемых исследованиях, включивших >90 тыс. пациентов. По сравнению как с традиционными НПВП (ибупрофеном, напроксеном, кетотифеном), так и с более новыми представителями класса НПВП – коксибами нимесулид обеспечивает как минимум эквивалентную, а в ряде случаев – более высокую эффективность.

Применение нимесулида ассоциируется с очень низким риском развития аллергических реакций, поэтому назначение данного препарата является безопасным у пациентов с бронхиальной астмой, которые не переносят аспирин. В крупных клинических и постмаркетинговых исследованиях была подтверждена хорошая переносимость нимесулида у пациентов разных возрастных групп, в том числе у детей и у пожилых больных. В целом профиль безопасности нимесулида можно описать следующим образом: развитие побочных эффектов со стороны кожи и печени наблюдается не чаще, чем при использовании других НПВП; почечная токсичность регистрируется очень редко; гастроинтестинальная безопасность значительно выше по сравнению с большинством других НПВП.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

По материалам: Bhagyalakshmi N. et al., Nimesulide: Better than the Best. Specialty Information Booklet. 2015, 13 p.

Перевел с англ. ***Алексей Терещенко***

Таблица. Типичные побочные действия НПВП на различные органы и системы

	Другие НПВП	Нимесулид
Кардиоваскулярная система	• НПВП могут изменять антитромбоцитарное действие аспирина, усугублять сердечную недостаточность, повышать артериальное давление, увеличивать риск развития кардиоваскулярных заболеваний • В метаанализе, включившем 9218 пациентов, оценивали риск развития инфаркта миокарда, обусловленный приемом НПВП Повышенный риск развития инфаркта наблюдался у пациентов, получавших рофекоксиб, диклофенак и ибупрофен	• Постмаркетинговые данные по нимесулиду показали низкую частоту кардиоваскулярных событий • В европейском исследовании, включившем 3807 пациентов, получавших нимесулид, не зафиксировано ни одного кардиального события (любой степени тяжести)
Печень	• НПВП могут вызывать широкий спектр повреждений печени – от бессимптомной транзиторной гипертрансаминаземии до фульминантной печеночной недостаточности • Частота развития гепатотоксичности при лечении нимесулидом относительно низкая – 0,1 случая на 100 тыс. пациентов	• Частота повреждения печени, индуцированного НПВП, в клинических исследованиях варьировала от 0,29 до 9 случаев на 100 тыс. пациентов • Traversa и соавт. оценивали риск развития острой гепатотоксичности, ассоциированной с применением нимесулида, по сравнению с другими НПВП. Исследование показало, что риск повреждения печени у пациентов, получающих нимесулид, является низким
Дыхательная система	• У больных астмой аспирин и другие НПВП могут вызывать тяжелую, иногда жизнеугрожающую бронхоконстрикцию • Описаны случаи тяжелой астмы с последующим летальным исходом у пациентов, принявших однократную дозу рофекоксиба	• Большинство пациентов с астмой и/или гиперчувствительностью к аспирину либо другим НПВП хорошо переносят нимесулид • De Lucia оценивали эффекты нимесулида (200 мг/сут в течение 2 нед) по сравнению с плацебо у пациентов с астмой. Было установлено отсутствие какого-либо влияния нимесулида на гиперчувствительные дыхательные пути при провокационных пробах с аллергеном или метахолином
Почки	• НПВП могут вызывать гемодинамически опосредованную почечную недостаточность (из-за снижения синтеза простагландинов) и острый интерстициальный нефрит (вследствие прямой токсичности препарата для почечной паренхимы) • НПВП могут накапливаться в почечных тканях, имеющих низкий pH, что повышает риск развития нефротоксичности	• Побочные эффекты со стороны почек при приеме нимесулида встречаются реже по сравнению с другими НПВП • Более низкая нефротоксичность нимесулида по сравнению с другими НПВП объясняется относительно коротким периодом полужизни в плазме и ЦОГ-1-сберегающим эффектом в почках
Кожа	• НПВП могут вызывать различные побочные эффекты со стороны кожи, в частности зуд, краснухоподобную сыпь, крапивницу, псевдопорфирию, токсический эпидермальный некроз, синдром Стивена-Джонсона, фиксированную лекарственную сыпь	• Применение препаратов с коротким периодом полужизни в плазме, таких как нимесулид, обычно не повышает риск развития кожных реакций. Однако, как и другие НПВП, нимесулид в редких случаях может вызывать незначительные кожные реакции (эритематозную сыпь, крапивницу и т.д.)
Кровь	• Гематологические побочные эффекты НПВП связаны в основном с антитромбоцитарной активностью. Редким, но тяжелым осложнением, ассоциированным с применением НПВП, является нейтропения • В исследовании по типу «случай-контроль» наблюдался повышенный риск развития нейтропении при лечении НПВП, однако факторы риска возникновения этого осложнения, так же, как и причинно-значимые НПВП, выявлены не были	• Нимесулид оказывает незначительное влияние на тромбоциты и имеет короткий период полужизни в плазме, что может объяснять отсутствие сообщений о тяжелых гематологических реакциях при лечении препаратом • В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было продемонстрировано, что нимесулид, назначаемый в дозе 200 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней, не увеличивает длительность кровотечения и не изменяет другие показатели гемостаза
Желудочно-кишечный тракт	• НПВП вызывают эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, которые могут перфорировать и приводить к летальному исходу Гастроинтестинальные побочные эффекты при лечении традиционными НПВП наблюдаются очень часто (у 60% пациентов, принимающих традиционные НПВП в течение года) • НПВП также могут поражать тонкий кишечник, вызывая различные повреждения от субклинического изменения проницаемости до выраженного воспаления и язвообразования, которые в свою очередь могут приводить к развитию анемии и образованию спаек	• Благодаря слабой кислотности (pKa 6,5) нимесулид не разобщает окислительное фосфорилирование, что способствует хорошей гастроинтестинальной переносимости Короткий период полужизни в плазме также может играть роль в обеспечении низкой частоты серьезных гастроинтестинальных побочных реакций • Отчет экспертов Консенсусной рабочей группы по нимесулиду показал, что профиль его гастроинтестинальной безопасности лучше по сравнению с другими НПВП и плацебо

ЗМІСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Обоснование высокоинтенсивной гиполипидемической терапии у кардиологических пациентов высокого риска

А.Н. Пархоменко 37-38

Семейные гиперхолестеринемии: современное состояние проблемы и новые перспективы в лечении

Е.И. Митченко 39

Возможности повышения эффективности антигипертензивной терапии: роль донаторов оксида азота

В.Ю. Жаринова, Е.И. Парасюк, И.А. Самоць и др. 45-46

Отечный синдром при сердечной недостаточности: как одновременно улучшить качество и безопасность диуретической терапии

М.Н. Кочуева 50-51

Ефективність розувастатину в пацієнтів з ішемічною хворобою серця: результати відкритого проспективного дослідження «Чисті судини»

Л.А. Міщенко 52-53

КАРДІОНЕВРОЛОГІЯ

Рациональная антигипертензивная терапия: путь к успеху длиной в один шаг

Е.Г. Несукай 40-41

Можливості корекції когнітивних розладів при пароксизмальній формі фібриляції передсердь на тлі гіпертонічної хвороби

С.М. Стаднік 42-43

РЕВМАТОЛОГІЯ

Нимесулид – самый эффективный из наиболее безопасных 2, 8

Применение биологических препаратов в реальной практике: как повысить эффективность лечения и снизить риски?

О.Б. Яременко 54-55

Вопросы терапии остеоартроза

И.И. Князькова 56-58

Системний червоний вовчак: клінічно значущі аспекти

О.Б. Яременко, Л.Б. Петелицька 59-61

КАРДІОХІРУРГІЯ

Загальні закономірності коронарного атеросклерозу у пацієнтів з реваскуляризацією міокарда в анамнезі

О.В. Левчишина 47-49

Спіронолактон САНДОЗ®

М'яко натрій виганяє, калій вправно зберігає!

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу СПІРОНОЛАКТОН САНДОЗ®

Склад: *діюча речовина:* спіронолактон;1 таблетка містить 50 мг або 100 мг спіронолактону; *допоміжні речовини:* для детальної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Калійзберігаючі діуретики. Код АТХ C03D A01. **Клінічні характеристики.** ***Показання.*** Застійна серцева недостатність у пацієнтів, які не відповідають на лікування іншими діуретиками, або у разі необхідності потенціювання їх ефектів; есенціальна артеріальна гіпертензія, головним чином у разі гіпокаліємії (зазвичай у комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами); цироз печінки, що супроводжується набряками та/або асцитом; первинний гіперальдостеронізм; набряки, зумовлені нефротичним синдромом; гіпокаліємія, у разі неможливості отримання іншої терапії; препарат застосовують для профілактики гіпокаліємії у пацієнтів, які отримують серцеві глікозиди, у разі якщо інші підходи розглядаються як недоцільні або невідповідні. ***Протипоказання.*** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-яких інших допоміжних речовин; анурія, гостра ниркова недостатність, виражене порушення азотовидільної функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації <10 мл/хв); тяжка ниркова недостатність, що супроводжується олігурією або анурією (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв на 1,73 м^2 поверхні тіла і/або креатинін сироватки крові вище 1,8 мг/дл); гіперкаліємія; гіпонатріємія; хвороба Аддісона; гіповолемія або зневоднення. ***Спосіб застосування та дози.*** Дозу визначають індивідуально, залежно від тяжкості перебігу та ступеня гіперальдостеронізму. Для отримання інформації щодо способу застосування див. повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. ***Діти.*** Спіронолактон Сандоз®, таблетки по 50 мг застосовують у педіатричній практиці. ***Побічні реакції.*** Побічні реакції є наслідком конкурентного антагонізму альдостерону, що збільшує екскрецію калію та антиандрогенну дію спіронолактону. Для більш детальної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. **Термін придатності.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Р.П. № UA/14227/01/01, UA/14227/01/02, видане МОЗ України 03.03.2015 терміном на 5 років. Коротка інструкція укладена відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу СПІРОНОЛАКТОН САНДОЗ®, затвердженої Наказом МОЗ України від 03.03.2015.

Для більш детальної інформації щодо препарату, а також для повідомлення про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу звертайтесь до представника заявника за адресою або телефоном:
вул. Амосова 12, м. Київ, 03680, тел. +380 (44) 495-28-66. www.sandoz.ua

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 3-04-СПИ-РЕЦ-1015

SANDOZ
a Novartis company

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

Редакційна колегія

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Л.Г. Розенфельд, д. мед. н., професор, академік НАМН України

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

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

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

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

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

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

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

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

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович
Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	**Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	**Людмила Жданова**
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	**Тетяна Черкасова**
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР	**Оксана Хотимченко**
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	**Олексій Терещенко**
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	**Дмитро Молчанов**
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	**Ірина Сандул**
	Анна Аксьонова
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ	**Інна Мартиненко**
ДИЗАЙНЕРИ	**Ірина Лесько**
	Олена Дудко
	Максим Маліков
	Юлія Ромась
	Наталія Дехтяр
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	**Наталія Семенова**
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	**Юлія Башкірова**
	Інна Головко
	Зоя Маймескул
	Мирослава Табачук
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	**Івалін Крайчев**
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 рекламодавець.
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.....364-40-28

Газету віддруковано у ВАТ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», г. Киев-35, ул. Сурикова, 3/3.
Підписано до друку 29.02.2016 р.
Замовлення № . Наклад 15 000 прим.

АНОНС

Українська асоціація остеопорозу
Українська асоціація менопаузи, андропаузи та захворювань кістково-м'язової системи
Наукове медичне товариство геронтологів і геріатрів України
ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
Департамент охорони здоров'я ЛОДА
Львівська обласна клінічна лікарня
спільно з Австрійською асоціацією з досліджень метаболізму кісткової тканини
та Словацькою асоціацією остеопорозу та метаболічних захворювань кісткової тканини
під патронатом Європейської асоціації клінічних та економічних аспектів остеопорозу
та остеоартрозу й м'язово-скелетних захворювань (ESCEO)

II Міжнародний симпозіум

Захворювання кістково-м'язової системи та вік

10-11 березня, м. Львів

Питання, що розглядатимуться:

- Сучасні методи діагностики остеопорозу
- Вторинний остеопороз
- Остеоартроз: сучасні методи діагностики та лікування
- Больові синдроми в геріатричній ортопедії
- Патогенез та сучасне лікування подагри
- Епідеміологія дефіциту та недостатності вітаміну D
- Саркопенія: механізми розвитку та діагностика

У симпозіумі братимуть участь провідні фахівці **А. Діміч** (Королівство Бахрейн), **А. Барбоса, М. Маскаренас** (Португалія), **А. Гаспарік** (Румунія), **Д. Ханс** (Швейцарія), **П. Плудовський, Е. Червінський**, **Я. Бадурський** (Польща), **Г. Хольцер, Г. Реш** (Австрія), **Я. Каніс** (Велика Британія), **М. Холік, Н. Бінклі** (США), **С. Соколович** (Боснія і Герцеговина), **В. Алекна** (Литва).

Оргкомітет
Контактні особи: Дзерович Наталія Іванівна, Поворознюк Василь Валерійович,
Синенький Омелян Володимирович.
Тел.: 044-254-15-50
E-mail: osteoconf@ukr.net
Адреса: вул. Вишгородська, 67, м. Київ, 04114.

МОЗ України
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
Департамент охорони здоров'я та курортів Вінницької облдержадміністрації
Асоціація лікарів Поділля

Конференція для практикуючих лікарів «Терапія 2016: сучасні досягнення»

16-17 березня, м. Вінниця

Місце проведення: Вінницька обласна філармонія «Плеяда» (Хмельницьке шосе, 7)

Конференція входить до Державного реєстру науково-практичних конференцій, запрошення є підставою для відрядження

Реєстрація учасників: 16 березня з 08:00. Початок о 10:00.	Актуальні проблеми пульмонології, кардіології, ревматології, гастроентерології, інші питання терапії для лікарів загальної практики – сімейної медицини. Презентація нової редакції довідника-посібника «Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії» (видання 17-те, доповнене)
	Лекції читають провідні вчені України, Європи.
Запрошуємо лікарів взяти участь у конференції.	
Оргкомітет	Телефони для довідок: (096) 924-24-84, (0432) 46-11-27 Факс: (0432) 43-72-12 E-mail: vitalimotsiuk@gmail.com

Преемственность ведения пациентов с ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования

Реваскуляризация миокарда с помощью аортокоронарного шунтирования (АКШ) является эффективной процедурой, которая во многих случаях позволяет улучшить качество жизни и переносимость физических нагрузок у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Однако для замедления атеросклеротического процесса, снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и продления жизни пациентов необходимо проведение длительной антитромботической терапии. К сожалению, в реальной практике часто приходится сталкиваться с тем, что врачи первичного звена недостаточно настойчиво напоминают больным о важности такой профилактики и даже снижают дозы жизнеспасающих препаратов или отменяют терапию, назначенную пациентам при выписке из стационара. Такие действия, а вернее – бездействие врачей могут привести к повторной реваскуляризации, сопряженной с новыми финансовыми затратами и рисками и даже стоить жизни пациентам.

В этой публикации мы рассматриваем вопросы стратификации риска и аспекты вторичной профилактики у пациентов со стабильной ИБС после АКШ с двух точек зрения – кардиолога и кардиохирурга.

Одним из заболеваний, значимо увеличивающим сердечно-сосудистый риск и ухудшающим течение и исходы ИБС, является сахарный диабет (СД). Кардиохирурги уже давно обратили внимание на то, что у таких больных чаще встречается многососудистое поражение, для них характерны более высокий риск пери- и постоперационных осложнений и худшая выживаемость по сравнению с пациентами без сопутствующего СД.

На вопросы об особенностях ведения пациентов с ИБС, многососудистым атеросклеротическим поражением и СД ответил **член-корреспондент НАМН Украины, заведующий отделением хирургического лечения ИБС Национального института сердечно-сосудистой хирургии (НИССХ) им. Н.М. Амосова, доктор медицинских наук, профессор Анатолий Викторович Руденко**.

Как часто в клинической практике встречается сочетание ИБС и СД?

– ИБС и СД – часто встречающаяся коморбидность: по данным экспертов Американской диабетической ассоциации (2009 г.), ИБС диагностируют у 70% пациентов с СД. Распространенность СД растет во всем мире и во всех возрастных подгруппах населения планеты. Это заболевание рассматривается сегодня как эквивалент ИБС и существенно увеличивает кардиоваскулярный риск, утяжеляет течение и ускоряет прогрессирование кардиологических заболеваний. Поэтому кардиологи в настоящее время все чаще сталкиваются с необходимостью решать вопрос о проведении реваскуляризации миокарда у пациентов с ИБС и СД.

Какая процедура реваскуляризации миокарда, на Ваш взгляд, является более предпочтительной у пациентов с ИБС и СД?

– В исследовании Farkouch и соавт. (FREEDOM, 2012), в котором сравнивали эффективность АКШ и стентирования у пациентов с СД с пятилетним периодом наблюдения, показано, что АКШ имеет преимущества в отношении снижения частоты достижения суммарной конечной точки, включавшей смерть, инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт (разница – 7,8%). Разница в уменьшении количества случаев смерти от всех причин составила 5,4% в пользу АКШ.

В пользу АКШ свидетельствует и меньшая потребность в повторной реваскуляризации по сравнению со стентированием коронарных артерий: 5 против 13% после первой процедуры, по данным V. Fuster и соавт. (2012).

Вывод о том, что АКШ является приоритетной процедурой у пациентов с ИБС, многососудистым поражением коронарных артерий и СД, был также сделан на основании результатов метаанализа 13 клинических исследований с участием более 6653 пациентов (Xuebiao Li et al., 2013). Согласно данным метаанализа установка DES у анализируемой категории больных является безопасным видом лечения, однако сопряжена с более высоким риском возникновения потребности в повторной реваскуляризации по сравнению с АКШ.

В рекомендациях ESC/EACTS 2014 года по реваскуляризации миокарда указывается, что у пациентов со стабильной ИБС и множественным поражением коронарных артерий, имеющих показания к хирургической реваскуляризации, предпочтение следует отдавать АКШ.

Доля пациентов с ИБС и сопутствующим СД, которые переносят АКШ, колеблется в разных странах от 17 до 50% (EACTS, Adult Cardiac Surgical Database Report, 2010), и следует отметить, что, по данным большого количества исследований, показатели летальности у этих больных выше, а выживаемость в отдаленный период ниже по сравнению с пациентами без СД.

Чем обусловлен худший прогноз у пациентов с СД, перенесших АКШ?

– Это связано с патофизиологическими особенностями атеросклеротического процесса и анатомическими особенностями поражения коронарного русла у пациентов с СД, которые влияют на результаты операций. У больных СД преимущественно наблюдается диффузное поражение коронарных артерий, многососудистое поражение коронарного русла, малый диаметр просвета сосудов, утолщение стенки коронарных артерий, поражение восходящей аорты. Эти особенности и другие факторы обусловливают некоторые технические особенности проведения АКШ у пациентов с СД. В частности, у таких больных предпочтение отдается проведению АКШ без искусственного кровообращения (off-pump) на работающем сердце – это позволяет снизить частоту мозговых осложнений, исключить негативное влияние на контрактильность левого желудочка (ЛЖ), минимизировать риск нарушения почечной функции.

С какими проблемами после операции АКШ сталкиваются кардиохирурги?

– Ряд проблем, с которыми сталкиваются врачи у прооперированных больных, обусловлены прогрессированием атеросклеротического процесса как в нативных сосудах, так и в шунтах, причем в шунтах данный процесс может протекать даже более агрессивно. Возникающие вследствие этого тромботические окклюзии шунтов являются ведущими причинами их несостоятельности. Проходимость шунтов после операции зависит от множества факторов, например, от того, в каком сосудистом бассейне проводится реваскуляризация, от техники шунтирования, типа шунта, диаметра шунтируемого сосуда.

Опыт, профессионализм и талант кардиохирурга – это лишь часть успеха в лечении пациентов с ИБС и СД. Не меньшую роль играет назначение адекватной медикаментозной терапии в пери- и послеоперационном периоде и, главное, – формирование у пациентов высокой приверженности к длительному лечению.

Какова роль медикаментозной терапии в улучшении исходов АКШ у пациентов с ИБС и СД?

– Большое значение в улучшении исходов АКШ у больных СД имеет строгий контроль уровня гликемии. Протокол ведения таких больных в периоперационном периоде включает удержание уровня глюкозы крови в пределах 4,5-5,5 ммоль/л, внутривенное введение инсулина во время операции, подкожное введение инсулина в раннем послеоперационном периоде и назначение пероральных гипогликемических средств сразу после нормализации работы желудочно-кишечного тракта.

Помимо контроля уровня гликемии, больные с СД должны быть нацелены на длительный прием ДАТ, роль которой в улучшении исходов после АКШ доказана в клинических исследованиях. Так, в исследовании CASCADE применение двойной антитромбоцитарной терапии – ДАТ (ацетилсалициловая кислота – АСК + клопидогрель) на протяжении года у пациентов после АКШ сопровождалось снижением частоты поражения нативных коронарных артерий, и данный эффект был особенно выражен в группе больных СД.

Важная роль ДАТ в улучшении исходов у пациентов, перенесших АКШ на работающем сердце, была продемонстрирована в исследовании J. Lopez и соавт. (2013), в котором сравнивали частоту развития острого коронарного синдрома/реваскуляризации/инсульта или кардиоваскулярной смерти в подгруппах больных, принимавших однокомпонентную антитромбоцитарную терапию или ДАТ. Было установлено, что в группе ДАТ риск развития первичной конечной точки ниже, а выживаемость выше по сравнению с группой однокомпонентной терапии (рис. 1). Кроме того, в первой группе достоверно более низкой оказалась частота повторных госпитализаций. При этом не было отмечено достоверного отличия в частоте кровотечений между группами.

В уже упоминавшемся исследовании FREEDOM часть пациентов (1829 человек) имели СД и многососудистое поражение коронарных артерий. Анализ результатов наблюдения в этой подгруппе больных показал, что степень проходимости шунтов через 12 мес после АКШ коррелировала со степенью приверженности пациентов к приему ДАТ (АСК + клопидогрель). При этом у пациентов с СД при высокой приверженности к лечению результаты были практически сопоставимы с таковыми в подгруппе больных без СД. Отказ пациентов с СД от приема ДАТ приводил к гораздо худшим исходам.

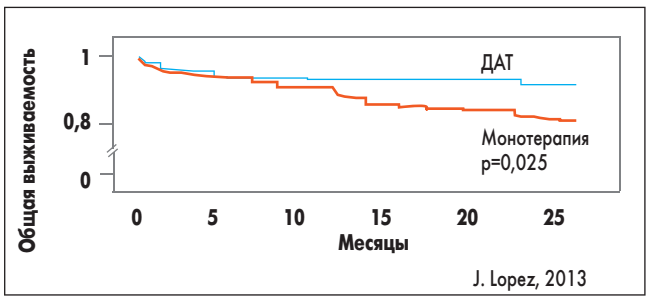


Рис. 1. Сравнение выживаемости после АКШ в группах однокомпонентной антитромбоцитарной терапии и ДАТ

С этими данными совпадают и результаты исследования, проведенного в нашем отделении. В исследование включили пациентов с ИБС и множественным атеросклеротическим поражением коронарных сосудов, верифицированным с помощью коронаровентрикулографии (КВГ), у которых планировали проведение АКШ. Всем пациентам перед оперативным вмешательством было проведено общеклиническое обследование с использованием лабораторных и инструментальных методов. На основании результатов обследования пациенты получали рекомендации по изменению образа жизни и индивидуально подобранную медикаментозную терапию в соответствии с современными стандартами, включающую ДАТ (наиболее удобным для пациентов было назначение фиксированной комбинации АСК и клопидогреля – препарата Коплавикс®), блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, статины, при необходимости – бета-блокаторы, антикоагулянты, сахароснижающие препараты. Наблюдение за больными осуществляли на протяжении 1 года с повторным обследованием через 3, 6 и 12 мес и с проведением контрольной КВГ через 1 год. Участников исследования разделили на три группы в зависимости от степени приверженности к лечению: группу № 1 составляли пациенты с высоким комплайенсом, выполнявшие все врачебные рекомендации; в группу № 2 вошли больные, принимавшие терапию непостоянно или не в полном объеме; в группу № 3 – полностью прекратившие лечение по собственному желанию. На протяжении года повторная реваскуляризация путем стентирования была выполнена 7,8% пациентов, что в целом соответствует результатам крупных рандомизированных клинических исследований. Большинство пациентов, которым выполнили повторную реваскуляризацию, принадлежали к группе № 3, тогда как в группе высокой приверженности к терапии – № 1 – не было отмечено ни одного случая возникновения потребности в данной процедуре. Расчет показателя среднего увеличения атеросклеротического очага показал, что наибольшее прогрессирование процесса характерно для пациентов группы № 3, самостоятельно отменивших лечение. При сравнении динамики показателей состояния коронарного русла в разных группах была отмечена их связь с приверженностью пациентов к назначенной терапии: низкий комплайенс приводил к прогрессированию атеросклеротического поражения коронарных артерий. Прогрессирование процесса преимущественно происходило за счет образования новых очагов атеросклероза. При этом у пациентов с СД прекращение лечения было связано с худшими результатами по сравнению с пациентами без СД (рис. 2). Таким образом, назначение оптимальной медикаментозной терапии и обеспечение высокой приверженности к ней пациентов с ИБС и СД, подвергающихся АКШ, является одним из важнейших условий улучшения исходов операции и прогноза пациентов.

Следует отметить, что в НИССХ им. Н.М. Амосова удалось значительно снизить госпитальную летальность у пациентов с СД за последние 14 лет, которая в 2010-2014 гг. составила 0,25% (против 2,8% в 2000-2004 гг.). Это результат внедрения не только новых хирургических техник, но и современных рекомендаций по медикаментозному сопровождению таких пациентов. Одним из подходов, повышающих приверженность к лечению пациентов, нуждающихся в назначении нескольких препаратов, является сокращение количества

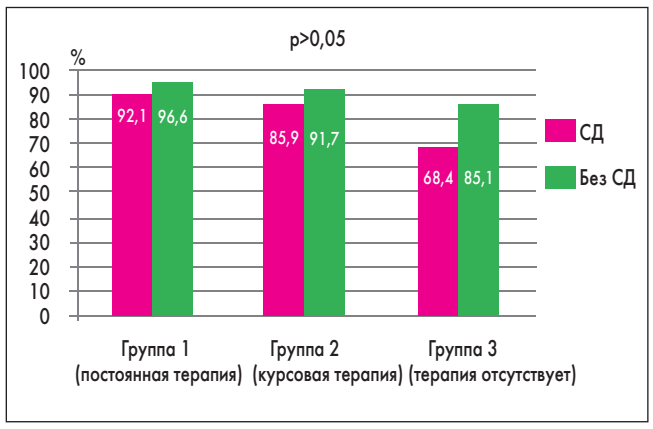


Рис. 2. Проходимость шунтов через год после операции АКШ у пациентов в зависимости от приверженности к лечению

таблеток путем использования фиксированных комбинаций. Сегодня есть возможность назначать фиксированную комбинацию антиагрегантов – препарат Коплавикс®, включающий АСК и оригинальный клопидогрель, применение которого предпочтительно у больных ИБС, перенесших вмешательство на коронарных сосудах.

Следующий вопрос адресован **главному внештатному специалисту МЗ Украины по специальности «Функциональная диагностика», заведующему кафедрой функциональной диагностики Национальной академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктору медицинских наук, профессору Олегу Иосифовичу Жаринову**.

? Перед каждым кардиологом рано или поздно встает вопрос о том, какая тактика лечения более предпочтительна для конкретного пациента со стабильной ИБС – только медикаментозная терапия или проведение реваскуляризации миокарда с помощью АКШ. Какие факторы следует учитывать при принятии решения о выполнении АКШ?

– Влияние АКШ на прогноз зависит от многих факторов: функции ЛЖ, количества пораженных сосудов, степени выраженности ишемии миокарда и стенокардии, наличия недавно перенесенного разрыва бляшки и общего состояния пациента. Выраженность, расположение и тяжесть обструкции коронарной артерии по данным ангиографии или компьютерной томографической ангиографии являются важными прогностическими факторами в дополнение к ишемии и функции ЛЖ.

Решение о предпочтительности АКШ по сравнению с медикаментозным лечением должно основываться на соотношении риск/польза, включая риск смерти во время процедуры, ИМ и инсульта в сопоставлении с улучшением качества жизни, продлением жизни, удлинением периода без инфаркта или повторной реваскуляризации. Следует также принимать во внимание анатомию коронарного русла, возраст, сопутствующие заболевания и предпочтения самого пациента. Реваскуляризация миокарда с помощью АКШ при принятии решения является подходящим методом, если ожидаемая польза с точки зрения выживаемости и улучшения здоровья (симптомов, функционального статуса и/или качества жизни) превосходит ожидаемые негативные последствия процедуры.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS) основаниями для проведения АКШ являются: стеноз ствола левой коронарной артерии >50%, стеноз проксимального сегмента передней нисходящей артерии >50%, двух- или трехсосудистое поражение с дисфункцией ЛЖ, большая площадь ишемии ЛЖ (>10%), одна работающая артерия со стенозом >50%. При наличии этих критериев можно надеяться на улучшение прогноза пациентов с ИБС. При любом стенозе >50% с симптомами стенокардии без эффекта от проводившейся адекватной медикаментозной терапии АКШ может выполняться для улучшения качества жизни пациентов и снижения выраженности симптоматики.

Если принято решение о выполнении АКШ, необходимо помнить, что работа кардиолога с пациентом не закончена, поскольку после операции сохраняется высокий риск окклюзий шунтов, возобновления симптомов стенокардии, развития ИМ и смерти.

После выписки больного из стационара лечащий врач должен сделать все возможное, чтобы убедить пациента в необходимости длительного приема жизнеспасающих препаратов, среди которых важное место занимают антиагреганты.

? Какое место в лечении пациентов с ИБС, перенесших АКШ, занимают антиагреганты согласно современным рекомендациям?

В 2015 году опубликованы рекомендации Американской ассоциации сердца (AHA), в которых предложена следующая схема назначения антиагрегантов:

– АСК в дозе 81-325 мг на протяжении 6 ч после операции, в дальнейшем – неопределенно долго;

– после АКШ без искусственного кровообращения (off-pump) назначить ДАТ (АСК + клопидогрель) на срок 12 мес;

– клопидогрель следует рассматривать как альтернативу АСК при ее непереносимости, назначать в этом случае на неопределенно долгий срок;

– при остром коронарном синдроме рекомендована ДАТ, но проспективные данные по использованию этой тактики при АКШ отсутствуют;

– если по каким-либо причинам назначена монотерапия АСК, то доза составляет 325 мг (накопленные данные недостаточно убедительны);

– пациентам с АКШ, выполненным с искусственным кровообращением (on-pump) рекомендована ДАТ (АСК + клопидогрель), хотя для указанной категории больных накоплено недостаточно данных.

Как свидетельствуют результаты проспективных исследований в развитых странах, назначение ДАТ пациентам после реваскуляризации миокарда в качестве стандартного подхода широко используется в клинической практике. Врачи в Северной Америке, Западной и Восточной Европе назначают АСК в составе базисной терапии 97% таких больных и в 83% случаев добавляют в качестве второго компонента клопидогрель.

Подводя итоги нашей беседы, хочется отметить: сегодня и кардиологи, и кардиохирурги едины во мнении, что оптимальная медикаментозная терапия, включающая ДАТ, играет значимую роль в улучшении прогноза пациентов с ИБС, подвергающихся процедуре реваскуляризации миокарда. Проведение постоянной и длительной ДАТ с использованием хорошо изученных эффективных антиагрегантов – АСК и клопидогреля – в соответствии с международными рекомендациями является важнейшим условием снижения риска осложнений у таких больных.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

• Дайджест

Польза длительной статинотерапии

Целью нового проспективного исследования стал поиск ответа на вопрос, может ли длительная статинотерапия уменьшать размер инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов, которым проводится чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) по поводу ИМ с элевацией сегмента ST. Исследователи изучили данные 230 пациентов (21% женщин; средний возраст – 61 год); 50 (22%) больных до возникновения ИМ длительно принимали статины. Для определения размера ИМ, объема спасенного миокарда и наличия микроваскулярной обструкции всем участникам через 4 дня после ЧКВ выполняли магнитнорезонансную томографию сердца.

Помимо достоверного уменьшения уровня высокочувствительного Среактивного белка (СРБ), общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), у пациентов, длительно получавших статины, были снижены пиковые значения концентрации тропонина I (54 vs 88 нг/мл) по сравнению с таковыми у лиц, ранее не принимавших препараты данной группы. У больных, которым проводилась длительная статинотерапия, т. н. индекс спасенного миокарда был также достоверно выше (0,68 vs 0,52), а размер ИМ – меньше (12,5 vs 18,5 г; p=0,05). Преимущества статинотерапии оставались достоверными и после осуществления мультивариантного анализа (p=0,05 – для размера инфаркта; p=0,02 – для индекса спасенного миокарда), при этом они не зависели от уровня ХС ЛПНП, дозы статина и продолжительности лечения.

В выполненных ранее исследованиях не была показана польза статинотерапии, назначаемой непосредственно перед проведением ЧКВ по поводу острого ИМ с элевацией сегмента ST.

Несмотря на продолжающиеся дискуссии относительно кардиопротекторных эффектов статинов, исследователи отмечают, что в группе статинотерапии были выявлены меньшие уровни СРБ, и предполагают, что назначение препаратов этой группы до выполнения ЧКВ могло привести к снижению риска реперфузионного повреждения миокарда.

Заместительная гормональная терапия тестостероном при гипогонадизме

Тестостерон влияет на развитие репродуктивной системы у мужчин и половое созревание, либидо, мышечную массу, плотность костей. Гипоталамический гонадотропинрилизинггормон стимулирует продукцию лютеинизирующего гормона, ответственного за синтез тестостерона и фолликулостимулирующего гормона. Последний, в свою очередь, способствует сперматогенезу. Большая часть циркулирующего тестостерона соединяется с глобулином, связывающим половые стероиды, или альбумином. Свободный (активный) тестостерон взаимодействует с клеточными рецепторами и проникает в ядро, где стимулирует транскрипцию гена.

Симптомы, ассоциированные с низким уровнем тестостерона, включают приливы, гинекомастию, слабость, депрессию, а также снижение либидо и эректильной функции, минеральной плотности костной ткани, массы тела и мышечной силы. С возрастом уровень тестостерона уменьшается, что сопряжено с повышением риска атеросклероза и сердечнососудистой патологии. Исходный уровень тестостерона был ниже у пациентов, у которых впоследствии была зарегистрирована сердечнососудистая смерть или наблюдалось раннее развитие ишемической болезни сердца. Концентрация тестостерона обратно пропорциональна количеству баллов по Фрамингемской шкале риска и показателю высокочувствительного СРБ. До конца не ясно, существует ли причиннаследственная связь между низким уровнем тестостерона и риском ССЗ, либо уменьшение концентраций этого гормона только отражает ухудшение здоровья.

Цели заместительной гормональной терапии тестостероном (ЗГТТ) – восстановление уровня указанного гормона до физиологической нормы и влияние на симптомы гипогонадизма. Однако в клинических исследованиях не была доказана эффективность ЗГТТ при низком уровне тестостерона по любым показаниям и при любых симптомах. Следует отметить, что испытания были недостаточно крупными, а также не имели четко определенных критериев включения и конечных точек. Тем не менее в рекомендациях одобрено применение ЗГТТ у пациентов с низким уровнем гормона до достижения нижней границы / средних значений уровня тестостерона. При этом следует проводить мониторинг показателей общего анализа крови и уровня простатспецифического антигена. Полицитемия является потенциальным осложнением ЗГТТ и может приводить к венозным тромбозам. Отмечаются ли тромбозы глубоких вен на фоне отсутствия полицитемии – неизвестно. С целью контроля ЗГТТ осуществляется мониторинг показателей общего и свободного тестостерона.

ЗГТТ способствует улучшению сексуальной функции, если ее нарушение ассоциировано с низким уровнем тестостерона. Сочетанное применение ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа и ЗГТТ приводит к потенцированию эффекта. ЗГТТ при низких уровнях тестостерона обеспечивает снижение концентрации гликозилированного гемоглобина, триглицеридов и глюкозы натощак, однако не влияет на содержание холестерина. В большинстве исследований было показано, что ЗГТТ при гипогонадизме у мужчин способствует увеличению мышечной массы и уменьшению жировых отложений, особенно при ее сочетании с физической нагрузкой с сопротивлением. Также отмечено повышение минеральной плотности костной ткани при более длительном применении ЗГТТ.

В проведенных на сегодня небольших исследованиях показана потенциальная польза ЗГТТ у мужчин с СН со сниженной фракцией выброса, стенокардией и при ишемии/реперфузии. Однако ни один из данных эффектов не изучался в крупных клинических испытаниях.

В недавно проведенном обсервационном исследовании анализировались группы пациентов с низким уровнем тестостерона, получавших/не получавших ЗГТТ, а также достигших/не достигших целевых значений этого гормона. Согласно полученным результатам у мужчин, которые на фоне ЗГТТ достигли целевых показателей, риск ИМ, инсульта и смерти от всех причин был ниже.

Эксперты сделали вывод о необходимости проведения масштабного проспективного рандомизированного плацебо-контролированного исследования длительностью минимум 1 год у мужчин с гипогонадизмом, подтвержденным по результатам 2 анализов крови. ЗГТТ назначают в виде внутримышечных инъекций, также могут применяться гели. Конечные точки должны включать сердечнососудистые события, половую функцию, гликемический контроль и инсулинорезистентность.

За последние 2 года по заключению FDA не было получено доказательств достоверного влияния ЗГТТ на сердечнососудистый риск у любой из групп мужчин, однако вопросы безопасности данной терапии у пациентов высокого риска, включая пожилых лиц и больных СД, требуют дальнейшего изучения. В последних рекомендациях указано, что ЗГТТ должна применяться лишь у мужчин с документированным низким уровнем тестостерона, вызванным определенными клиническими состояниями, а польза и безопасность терапии у пожилых мужчин с низким уровнем тестостерона, даже симптомным, являются неясными. Терапию не следует применять у пациентов с недавно перенесенным ИМ, после ЧКВ; у больных с недостаточно контролируемой СН и инсультом за последние 6 мес.

Ссылки на первоисточники находятся в редакции сайта.

По информации www.webcardio.org

Тромбозы и эмболии в медицинской к тромбоэмболическим осложнениям

Такие потенциально фатальные осложнения, как тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочных артерий, кардиоэмболический инсульт, остаются глобальной мультидисциплинарной проблемой здравоохранения, несмотря на наличие большого арсенала препаратов антитромботической терапии и клинических рекомендаций экспертных обществ по первичной и вторичной профилактике тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у разных категорий пациентов терапевтического и хирургического профиля. Мультидисциплинарный характер проблемы определяется в том числе наличием большого количества больных с высоким риском развития ТЭО и коморбидными состояниями. Данная публикация посвящена проблеме оценки угрозы возникновения ТЭО в реальной клинической практике у пациентов с различными комбинациями заболеваний и факторов риска.

На наши вопросы отвечает **член-корреспондент НАМН Украины, президент Украинской ассоциации по неотложной кардиологии, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко**.

? В реальной клинической практике не всегда просто оценить риск развития ТЭО – одни причины тромбоэмболий являются очевидными и оказывают доминирующее влияние на принятие клинических решений (например, длительная иммобилизация), другие ускользают от внимания врача или недооцениваются. Что делать, если очевидных факторов риска на момент обследования нет, а данные анамнеза сомнительны?

– Мы сегодня очень далеки от тех идеальных условий, которые позволяли бы правильно оценивать риск развития ТЭО у всех госпитализированных и большинства амбулаторных больных. У нас нет электронных баз данных пациентов, и часто врачу приходится полагаться на информацию, исходящую от больного или его родственников. Но давайте отталкиваться от того, что пациент по какой-то причине оказался в стационаре или обратился за помощью амбулаторно. И еще от того, что известно и что мы должны рассматривать в качестве явных факторов риска. Например, большинство из нас сегодня имеют как минимум один фактор риска – малоподвижный образ жизни, сидячая работа за компьютером. Но учитываем ли мы этот фактор, даже если задумываемся о наличии риска у больного? Учитывайте также, что проблемы пациента начались не в тот день, когда вы стали собирать у него анамнез, а гораздо раньше, например, на постельном режиме он находился еще дома, и этот срок необходимо прибавить к тому, который больной проведет в стационаре. Очень часто причина госпитализации или амбулаторного лечения одновременно является фактором риска развития ТЭО (острое инфекционное заболевание, сердечная недостаточность – СН и т.д.). Выявить дополнительные факторы риска при внимательном расспросе и обычном анализе ситуации несложно. У конкретного пациента, госпитализированного или амбулаторного, обычно присутствуют сразу несколько факторов, определяющих реализацию классической триады Вирхова (нарушение целостности сосудистой стенки, замедление кровотока, изменение свойств крови) и развитие ТЭО, разыгрывающихся в венозном или артериальном русле. И хотя врач не всегда имеет возможность проследить все взаимосвязи между факторами риска и механизмами запуска тромбоза, уже сегодня мы могли бы предотвратить тысячи случаев тромбоэмболий и летальных исходов, если бы умели правильно оценивать совокупный риск с учетом коморбидных состояний и своевременно назначали профилактическую терапию.

? Для оценки рисков и профилактики тромбоэмболических событий у различных категорий пациентов экспертные сообщества Европы и Америки разработали множество клинических рекомендаций и шкал. Также продолжается работа над национальными рекомендациями и протоколами (стандартами) оказания помощи. Как в этом разнообразии ориентироваться врачу?

– Действительно, современные подходы к тромбопрофилактике в терапии и кардиологии освещены сразу в нескольких документах, которые носят рекомендательный характер. Принципы стратификации рисков развития ТЭО, назначения антиагрегантов и антикоагулянтов изложены как в монотематических рекомендациях, касающихся определенных категорий пациентов (например, в руководстве Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий (2012), острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (2014) и без подъема сегмента ST (2015), так и в рекомендациях более широкого охвата – по профилактике венозных тромбоэмболий у нехирургических пациентов (S.R. Kahn et al. CHEST 2012; 141(2) (Suppl): e195S-e226S), диагностике и лечению ТЭЛА Европейского общества кардиологов (2014) и других документах. Кроме того, в последние годы прослеживается тенденция к созданию рекомендаций и консенсусов по профилактике ТЭО при различных вариантах сопутствующей патологии. Так, разработаны европейские консенсусы по антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) при развитии у них острого коронарного синдрома (G.Y. Lip et al. Eur Heart J 2014; 35: 3155-79), по аритмиям у больных с СН (G.Y. Lip et al. Europace. 2016 Jan; 18(1): 12-36).

Естественно, европейские и американские рекомендации адаптированы под специфику систем здравоохранения и фармацевтические рынки соответствующих стран и регионов. В то же время следует отметить, что основные положения разделов по тромбопрофилактике в целом не противоречат друг другу, хотя и ориентированы на доминирующий фактор риска или заболевание, повышающее общий риск развития ТЭО. Для стратификации рисков предлагаются одни и те же, хорошо проверенные на практике инструменты – шкала CHA_2DS_2-VASc для оценки риска развития инсульта на фоне ФП, шкала Падуа для оценки риска возникновения тромбоэмболий у госпитализированных больных терапевтического профиля, шкала SAMe-TT_2R_2 для оценки соотношения риск/польза назначения варфарина или новых оральных антикоагулянтов у пациентов с ФП и СН. Вместе с тем на сегодняшний день нет универсальных рекомендаций, которые бы учитывали все возможные клинические ситуации, как нет и окончательного консенсуса в отношении сценариев разработки новых клинических рекомендаций – их унификации или дальнейшей спецификации под различные комбинации факторов риска и коморбидности.

Конечно, предусмотреть все варианты коморбидностей сложно, и врачу нелегко ориентироваться в большом количестве руководств, но сегодня речь идет о том, чтобы сдвинуть ситуацию с профилактикой ТЭО в нашей стране с мертвой точки и начать (хотя бы начать!) думать и использовать существующие рекомендации. Самые первые шаги, уверен, уже принесут результаты, и постепенно мы придем к более совершенным и удобным способам применения современных стандартов тромбопрофилактики. Эра информационных технологий открывает безграничные возможности для оптимизации больших массивов данных доказательной медицины и экспертных рекомендаций в прикладных целях. Например, врачи в США уже могут использовать приложение для смартфонов, которое наподобие поисковой системы помогает быстро найти соответствующий пункт в различных рекомендациях Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца и определить правильный вариант ведения пациентов с риском развития ТЭО в зависимости от исходных данных. Это особенно важно для первичной практики, когда для принятия решения на поликлиническом приеме у врача есть 5-10 минут, а ситуации возникают самые разнообразные. Например, к вам на прием пришла пациентка 32 лет, у которой 5 лет назад был установлен механический митральный клапан по поводу порока сердца. В целях тромбопрофилактики она ежедневно принимает по 3 мг варфарина; последние данные по МНО – 3,0. При этом женщина сообщила, что она находится на восьмой неделе беременности. Сможете ли вы быстро определиться с дальнейшей стратегией тромбопрофилактики, имея такие исходные данные?

? И все же, на что в первую очередь следует обращать внимание, чтобы не упустить повышенный риск развития ТЭО?

– Зная основной диагноз пациента, мы можем с высокой долей вероятности предположить наличие у него характерных для этого заболевания осложнений. Одними из самых распространенных состояний, которые ассоциируются с повышенным риском развития венозных и артериальных ТЭО в практике кардиологов и терапевтов, являются СН и ФП. И дело не только в том, что наличие ФП создает условия для возникновения тромбоза ушка левого предсердия и развития кардиоэмболического инсульта. Одновременно у таких пациентов могут присутствовать факторы риска возникновения венозных тромбозов. Так, ФП часто сочетается с наличием симптомов явной и скрытой СН. СН может быть как причиной нарушения ритма (вследствие дилатации камер сердца и нарушения проводимости), так и развиваться вторично в результате персистирующей ФП (тахикардиомиопатия). Согласно данным недавно опубликованного метаанализа 71 исследования (Liang Tang et al., Lancet Haematology DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026 (15)00228-8) наличие СН у госпитализированных больных ассоциируется с повышением частоты венозных тромбоэмболий на 51% (с учетом других факторов риска) по сравнению с пациентами с сохранной насосной функцией сердца.

Регистрация на ЭКГ ФП впервые в жизни не означает, что это первый эпизод аритмии у данного больного. Первый пароксизм может возникать при разных обстоятельствах и часто остается незамеченным. На момент диагностики ФП пациент, как правило, уже имеет букет факторов риска и другие сердечно-сосудистые заболевания, послужившие причиной или фоном для срыва ритма сердца, – артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС), в том числе перенесенный ИМ. Вклад ФП в формирование тромботического риска следует рассматривать в аспекте взаимодействия с другими заболеваниями, которые имеют место у пациента не только на момент госпитализации, но и в анамнезе. Величина тромбоэмболического риска и, соответственно, прогноз зависят от того, на каком этапе сердечно-сосудистого континуума возникает ФП и какое из заболеваний первично.

Взаимоотягощение нарушений ритма и СН хорошо описано в недавно изданном консенсусе Европейской ассоциации ритма сердца и Ассоциации сердечной недостаточности (EHRA/HFA, 2015). Известно, что неклапанная ФП в 5 раз повышает вероятность развития ишемического инсульта и системной эмболии по сравнению с синусовым ритмом. При развитии СН этот риск повышается еще на 40%. В свою очередь наличие СН ассоциируется с увеличением риска развития инсульта в 17 раз в первый месяц после постановки диагноза, а развитие ФП у пациентов с СН повышает риск дополнительно в 2-3 раза.

По данным литературы, у половины пациентов с СН, перенесших ишемический инсульт, выявлялась ФП; 82% таких инсультов имели характер кардиоэмболических (K. Vemmos et al. Eur J Heart Fail 2012; 14: 211-8.).

Очевидно, что многие больные с синусовым ритмом также могут иметь бессимптомные эпизоды ФП, которые обусловливают такой же или даже более высокий риск развития инсульта и тромбоэмболий, что и при симптомной диагностированной ФП.

Отдельной проблемой является ФП, связанная с патологией клапанного аппарата сердца. Пациенты, перенесшие операции на клапанах сердца, нуждаются в длительной антикоагулянтной терапии, причем у них не используются новые оральные антикоагулянты (НОАК), и антагонисты витамина К (АВК) пока что остаются безальтернативным вариантом. Даже в США и развитых европейских странах возникают трудности с лабораторным контролем МНО у пациентов, вынужденных принимать варфарин или другие АВК (аценокумарол). В результате у многих пациентов геморрагические риски, вызванные неоптимальной антикоагулянтной терапией, превышают пользу от профилактики ТЭО.

В настоящее время проводятся длительные исследования, в которых проспективно наблюдаются большие когорты пациентов из реальной практики, с множественными факторами риска и сопутствующими заболеваниями. Такие регистры дают возможность анализировать частоту и характер тромбоэмболических и других сердечно-сосудистых событий у пациентов с определенными комбинациями факторов риска и заболеваний, а также отслеживать проведение тромбопрофилактики и ее эффективность.

? Вы являетесь национальным координатором одного из таких международных регистров – GARFIELD-AF, который отслеживает истории болезней пациентов с впервые выявленной ФП неклапанной этиологии. Расскажите подробнее об этом регистре.

– Международный регистр GARFIELD-AF является уникальным в своем роде глобальным научным проектом, в котором участвуют и украинские клиники. Следует отметить, что данный регистр координируется научным центром в Исследовательском

практике: от венозного тромбоэмболизма Вирхова при неклапанной фибрилляции предсердий

институте тромбоза (г. Лондон) во главе с его директором – членом Британского Парламента, лордом, профессором хирургии А. Каккаром. В отличие от других, проведенных ранее или проводящихся в настоящее время регистров, в данном проекте использован известный принцип рандомизации (то есть случайной выборки), но не больных, как в клинических исследованиях, а потенциальных участников – клинических центров. При этом происходила случайная селекция участников, при которой естественным образом уменьшалась доля наиболее заинтересованных в проведении регистра университетских клиник в пользу учреждений практического здравоохранения, которые отражают реальную для каждой выбранной страны клиническую практику. Университетские же клиники, которые преобладают в большинстве европейских регистров, формируют ложно-положительное видение реальной ситуации в разных странах и в Европе в целом.

С 2009 по 2015 г. в исследование последовательно включено пять когорт пациентов, которых наблюдают минимум в течение 2 лет. На данный момент это более 50 тыс. больных в 35 странах мира. Цель регистра – получить реальную картину профилактики инсульта, других эмболических событий и смерти, а также проследить отдаленные исходы пациентов с недавно диагностированной ФП и наличием дополнительных факторов риска для дальнейшей оптимизации подходов к профилактике.

Обобщенный портрет больного с впервые установленной ФП, по данным регистра, выглядит так: это человек старше 60 лет, как правило, с АГ (78%), каждый пятый – с СН, ИБС или сахарным диабетом, каждый десятый уже перенес инсульт. Средний балл по шкале риска CHA_2DS_2-VASc составил 3,2 (±1,6), что соответствует риску развития инсульта от умеренного до высокого и означает необходимость назначения профилактики антикоагулянтами (не антиагрегантами!) согласно действующим клиническим рекомендациям. Между тем, результаты регистра демонстрируют существенное расхождение между рекомендованными и реальными назначениями лекарственных средств для тромбопрофилактики. В первой когорте (10 614 больных), которую набирали с 2009 по 2011 г., 14% пациентов не получали никакой профилактики, менее половины принимали варфарин, около 25% больных врачи назначали только антитромбоцитарные препараты (преимущественно аспирин), несмотря на доказательства их низкой эффективности в профилактике инсульта при ФП. Однако с 2011 г. характер терапии у пациентов с неклапанной ФП меняется: уменьшается частота применения монотерапии антиагрегантами и увеличивается количество больных, получающих антикоагулянты. В структуре используемых антикоагулянтных препаратов уменьшается доля варфарина и увеличивается – НОАК (4,2% в первой когорте пациентов до 26,3% – в третьей, которую закончили набирать в 2014 г.).

Имеющиеся на сегодня данные регистра свидетельствуют о том, что наличие СН у больных с ФП существенно увеличивает риск развития инсульта/системных эмболий, больших кровотечений и смерти от всех причин. Причем чем выше функциональный класс СН по NYHA, тем выше риски (рис.).

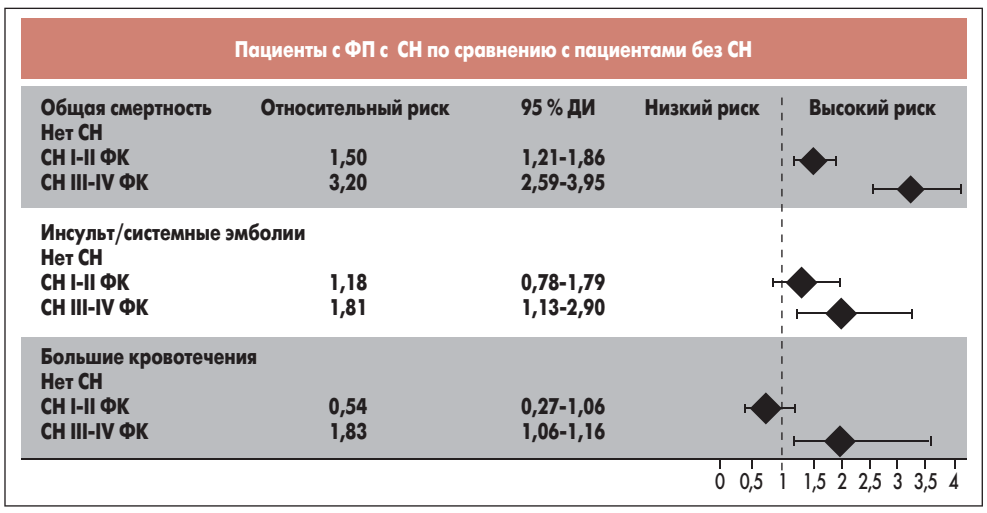


Рис. Риск осложнений у пациентов с ФП с СН по сравнению с пациентами без СН

На конечные точки (инсульт/системные эмболии, общая и кардиоваскулярная смертность, большие кровотечения) существенное влияние оказывают также наличие хронической болезни почек (ХБП), инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, пожилой возраст (>80 лет) (табл.).

Таблица. Влияние коморбидных состояний на конечные точки у пациентов с ФП (1-3 когорта, n=28, 634) (S.Z. Goldhaber, 2015)

	Общая популяция, %	ХБП, %	ИМ в анамнезе, %	Пожилой возраст (>80 лет), %
Инсульт/системные эмболии	1,3	2,2	1,6	2,1
Большие кровотечения	0,8	1,8	1,2	1,4
Смерть от всех причин	4,0	9,4	6,9	9,6
Смерть от кардиоваскулярных причин	1,7	4,3	3,9	3,8

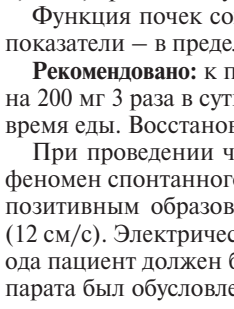
Установлено также, что раннее прекращение антикоагулянтной терапии (в течение года после постановки диагноза ФП) обусловливало увеличение риска развития инсульта/системных эмболий и больших кровотечений. Эти данные, которые отражают реальную практику, еще раз подчеркивают важность антикоагулянтной профилактики у пациентов с ФП, особенно при наличии коморбидных состояний.

Конечно же, имеются региональные отличия и в характеристиках больных с ФП, и в терапии. Для нас интересны особенности, характерные для Украины, которые мы рассмотрим в следующей публикации.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***

Т.В. Гетьман, к. мед. н., старший научный сотрудник отдела аритмий сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины

Клинический случай



В отдел аритмий сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины поступил мужчина 65 лет с пароксизмом фибрилляции предсердий (ФП) длительностью около 6 суток, жалобами на сердцебиение, перебои в работе сердца, одышку при незначительной физической нагрузке.

Анамнез: Считает себя больным на протяжении 10 лет, когда впервые были зарегистрированы повышенные значения уровня артериального давления – АД (до 160/95 мм рт. ст.). Впервые ФП у пациента была диагностирована 4 года назад. Приступы ФП возникали примерно 1 раз в месяц, преимущественно в ночное время, длительностью от нескольких минут до нескольких часов, купировались спонтанно или после приема корвалола. Около года назад больной находился на стационарном лечении в отделе аритмий. Были назначены: этацизин 50 мг 3 раза в сутки, лозартан 50 мг 1 раз в сутки утром, нифедипин ГИТС (Осмо-Адалат) 30 мг 1 раз в сутки. Тогда же был оценен риск развития инсульта по шкале CHA_2DS_2-VASc. Расчетный риск возникновения инсульта составлял 3,71% в год (2 балла по шкале CHA_2DS_2-VASc), и с целью длительной профилактики тромбоэмболических осложнений пациенту была назначена антикоагулянтная терапия.

Выбор был сделан в пользу одного из пероральных антикоагулянтов – ривароксабана (20 мг 1 раз в сутки), так как пациент не мог регулярно сдавать кровь в лаборатории для измерения показателя международного нормализованного отношения (МНО) и контроль терапии варфарином был бы невозможен.

Приступы ФП на протяжении 6 мес не беспокоили. Однако при поступлении выяснилось, что ривароксабан пациент не принимает уже около полугода – в ходе одного из визитов к врачу местной поликлиники антикоагулянт был заменен на ацетилсалициловую кислоту (АСК) 75 мг 1 раз в сутки под предлогом отсутствия нарушения ритма на момент осмотра. Также был отменен этацизин. Ухудшение самочувствия больной отмечает в последние 3 мес, приступы ФП начали возникать 1 раз в 2 недели. Данный пароксизм развился 6 дней назад после психоэмоциональной нагрузки.

Данные объективного обследования: кожные покровы бледно-розовые. Над легкими выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Сердечная деятельность аритмичная. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 112 уд/мин. АД 125/82 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Пастозность голеней, стоп.

Инструментальные методы обследования

ЭКГ: ФП со средней частотой сокращений желудочков 110 в 1 минуту, ЭКГ-признаки гипертрофии ЛЖ.

ЭхоКГ: левое предсердие (ЛП) 4,2 см; межжелудочковая перегородка 1,2 см; стенка ЛЖ 1,24 см; правый желудочек 2,8 см; ФВ 56%.

Функция почек сохранена (клиренс креатинина 96 мл/мин). Остальные лабораторные показатели – в пределах нормы.

Рекомендовано: к проводимой антигипертензивной терапии добавлен прием амиодарона 200 мг 3 раза в сутки, антикоагулянтная терапия ривароксабаном 20 мг 1 раз в сутки во время еды. Восстановление синусового ритма путем *электроимпульсной терапии* (ЭИТ).

При проведении чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭхоКГ) в ушке ЛП выявлен феномен спонтанного контрастирования (3+-4+), сочетающийся с «дымоподобным» эхопозитивным образованием в полости ЛП, снижением скорости изгнания из ушка ЛП (12 см/с). Электрическая кардиоверсия была отсрочена на 3 недели. В течение этого периода пациент должен был принимать ривароксабан 20 мг/сут. Выбор в пользу данного препарата был обусловлен режимом приема 1 раз в сутки, который ассоциируется с большей приверженностью к лечению по сравнению с другими режимами терапии и большим удобством в сравнении с приемом варфарина (сложность достижения и поддержания терапевтического окна МНО). Больной выписан с рекомендацией госпитализации через 3 недели для проведения ЭИТ.

При повторном поступлении через 22 дня на ЧП-ЭхоКГ было подтверждено исчезновение тромботических масс в полостях сердца (феномен спонтанного контрастирования 1+-2+, скорость изгнания из ушка 28 см/с) и проведена электрическая кардиоверсия. Пациенту рекомендован прием амиодарона в дозе 200 мг/сут, лозартана 50 мг/сут, нифедипина ГИТС 30 мг в вечернее время, ривароксабана 20 мг/сут с периодической оценкой функции почек (контроль клиренса креатинина 1 раз в год).

Обсуждение

Представленным клиническим случаем, к сожалению, подтверждается практика непреемственности ведения пациентов в обычной жизни. Назначение АСК данному больному с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений могло иметь катастрофические последствия для самого пациента и его близких.

Пероральные антикоагулянты являются неотъемлемой составляющей терапии больных с ФП. С 2012 года подходы к оценке риска развития инсульта у таких пациентов были ужесточены, и все больные с ФП рассматриваются как пациенты высокого риска (ранее применявшиеся категории «низкого», «среднего» и «высокого» риска развития инсульта не должны более использоваться по отношению к больным с ФП), т.е. риск возникновения инсультов у этих пациентов имеет постоянный характер. Всем больным с ФП обязательно должна быть назначена антикоагулянтная терапия (за исключением случаев наличия противопоказаний и у пациентов моложе 65 лет с изолированной ФП без факторов риска, включая лиц женского пола), так как даже у больных с риском развития инсульта, оцениваемым в 1 балл по шкале CHA_2DS_2-VASc, антикоагулянтная терапия имеет преимущества перед лечением АСК. Однако в нашей стране необходимо учитывать региональные особенности наблюдения за больным. Известно, что назначение антагонистов витамина К (варфарина) без должного контроля (т.е. нахождение в терапевтическом диапазоне МНО менее 60% времени) имеет худшие последствия для пациента, чем его неназначение.

В таких случаях ставится вопрос о применении препаратов, не требующих контроля МНО.

Применение современных методов профилактики инсульта в должном объеме на всех этапах ведения пациента, вероятно, могло бы снизить уровень заболеваемости инсультами в Украине.

В.Ю. Жаринова, д. мед. н., профессор, ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Особенности диагностики и лечения ТЭЛА у пожилых пациентов

В.Ю. Жаринова

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – один из наиболее часто встречаемых и прогностически неблагоприятных видов тромботических осложнений, третья после инфаркта миокарда и церебральных инсультов причина сосудистой смертности среди лиц пожилого возраста. Согласно некоторым эпидемиологическим исследованиям частота возникновения ТЭЛА у лиц в возрасте 65-69 лет составляет 1,3 случая на 1 тыс. населения, возрастая до 3,1 на 1 тыс. у пациентов в возрасте 85-89 лет. В исследовании Necropsy studies установлено, что ТЭЛА является причиной 10% случаев госпитальной смерти среди лиц старшего возраста. Годичная смертность пациентов данной возрастной категории, перенесших ТЭЛА, достигает 39%.

Статистика диагностики ТЭЛА в старшей возрастной группе крайне неутешительна: отсутствие выраженной клинической симптоматики, сопутствующая кардиоваскулярная патология, высокая частота «мелких» рецидивирующих тромбозов, быстро приводящих к смерти большого количества больных, значительно затрудняют своевременную постановку диагноза и, соответственно, влияют на качество лечения. По данным PIOPED Study, из умерших в стационаре вследствие ТЭЛА пациентов старше 65 лет клинический диагноз был установлен только 21% больных. В качестве причины смерти амбулаторных пациентов ТЭЛА в 90% случаев диагностируется только во время аутопсии.

Согласно отчету Американского агентства исследований качества здравоохранения (American Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ) тромбопрофилактика является первоочередной проблемой в обеспечении безопасности жизни пациентов, имеющих факторы риска тромбообразования, в стационаре и амбулаторных условиях. В числе мер, направленных на улучшение качества и сроков диагностики ТЭЛА, наряду с повышением осведомленности населения, улучшением методов скрининговой диагностики, разработкой новых диагностических и лечебных протоколов, названо повышение квалификации и целевой настороженности врачей поликлинического и стационарного звена относительно неспецифических симптомов ТЭЛА, а также своевременную адекватную оценку наличия факторов, предрасполагающих и провоцирующих патологическое тромбообразование. В первую очередь это относится к пациентам пожилого возраста, у которых клиническая картина заболевания отличается от таковой у пациентов молодого и зрелого возраста и которые требуют особых подходов к диагностике и лечению тромботических осложнений.

Следует помнить, что пожилой пациент имеет физиологически обусловленный процессом старения повышенный прокоагулянтный статус, характеризующийся нарушением соотношения эндогенных про- и антитромботических факторов, снижением уровня антитромбина III, протеинов С и S, тканевого активатора плазминогена, повышением уровня факторов свертывания крови, которые способствуют тромбообразованию, в том числе антифосфолипидных антител.

Кроме того, развитие тромботического состояния у данной категории пациентов происходит в условиях полиморбидности, полипрагмазии, возрастзависимых изменений функционирования систем эндогенной биотрансформации лекарственных средств. Важная роль в формировании атипичной симптоматики, в том числе ТЭЛА, принадлежит синдрому старческой астении (frailty).

Отличительной особенностью клинической характеристики ТЭЛА у лиц старшего возраста является бессимптомное течение заболевания – у 50% пациентов тромбоэмболия не имеет клинических проявлений. Классическая «триада» – кровохарканье, боль в грудной клетке и диагностированный тромбоз глубоких вен (ТГВ) – встречается у 10% пожилых больных с ТЭЛА.

Поэтому при работе с пожилыми пациентами следует обращать внимание на следующие симптомы:

– дискомфорт в грудной клетке – 35%;
– тахипноэ – 46-74%;
– тахикардия – 29-76%;
– диспноэ – 59-91%;
– боль в грудной клетке – 26-59%;
– 33% – выпот в плевральную полость, у 77% пациентов – геморрагический.

Важным симптомом ТЭЛА у пожилых лиц является снижение уровня систолического артериального давления (АД) <110 мм рт. ст. или резкое снижение АД при артериальной гипертензии у пациентов с потерей сознания – в данном случае высока вероятность массивной ТЭЛА.

В целом каждое «failure to thrive» (выраженное ухудшение общего самочувствия) у госпитализированного пожилого пациента должно настораживать на предмет наличия ТЭЛА.

Диагностический алгоритм

Диагностический алгоритм при подозрении на ТЭЛА для пожилых пациентов не отличается от стандартного, однако имеет существенные идеологические отличия.

Процесс диагностики начинается с оценки клинической вероятности возникновения ТЭЛА, которая основана на данных анамнеза, наличия факторов риска, клинической картины, уровня АД, 12-канальной электрокардиографии (ЭКГ), рентгенографии грудной клетки и анализа газового состава крови. Преклиническая оценка вероятности ТЭЛА должна быть выполнена с учетом стандартных шкал Geneva и Wells, чувствительность и специфичность которых не имеет возрастных ограничений. На основании проведения преклинического тестирования пациентов разделяют на группы с низкой, умеренной и высокой вероятностью развития тромбоэмболического состояния.

Как уже было отмечено, основными клиническими проявлениями ТЭЛА у пожилых лиц являются тахипноэ, одышка, тахикардия.

К числу основных факторов риска развития ТЭЛА у пожилых пациентов относятся:

– иммобилизация – 25-67%;
– хирургическое вмешательство – 14-44%;
– венозная тромбоэмболия в анамнезе – 16-50%;
– онкологическое заболевание – 16-32%;
– острое инфекционное заболевание;
– сердечная недостаточность – 25-33%;
– инфаркт миокарда – 11%;
– инсульт – 10%;
– хроническая обструктивная болезнь легких – 10%.

На ЭКГ наиболее часто выявляются: синусовая тахикардия (18-62,5%), блокада правой ножки пучка Гиса (до 40%), изменение сегмента ST-T (9-37%), в то время как характерные S1Q3/S1Q3T3 обнаружены только у 4,5-14% обследованных.

Согласно результатам большинства исследований рентгенологическая картина нетипична: у 22-64% пациентов диагностируется кардиомегалия, у 50% имеются признаки перегрузки правых отделов сердца, у почти 70% выявляется плевральный выпот. Особую настороженность в отношении ТЭЛА следует проявлять у пациентов с геморрагическим выпотом. Достаточно характерным признаком, ассоциированным с ТЭЛА у пожилых пациентов, является выраженная гипоксемия.

Важное место в оценке клинической вероятности возникновения ТЭЛА занимает определение уровня D-димера. Учитывая, что уровень D-димера повышается с возрастом при наличии комплексной кардиоваскулярной патологии и онкологических заболеваний, для оценки уровня D-димера рекомендована коррекция показателя с учетом возраста.

Для корректной оценки уровня D-димера у пожилых пациентов должны использоваться только высокочувствительные методы – на базе технологии ELISA (средняя чувствительность 99%, Vids, Stratus, AxSYM), либо количественный латексный метод (средняя чувствительность 96%, Liatest, Tinaquant).

Возраст-скоррегированный уровень D-димера является высокочувствительным тестом для исключения ТЭЛА у пациентов с низким и средним уровнем преклинической вероятности: при уровне скоррегированного D-димера <500 мкг/л у пациентов данных категорий ТЭЛА исключается. Очевидно, что использование указанного теста, устраняющее необходимость инструментального обследования, существенно снижает стоимость первичной диагностики ТЭЛА у значительного числа пожилых больных.

У пациентов из группы высокого риска следующим диагностическим шагом является проведение компьютерной томографии (КТ) с ангиографией. Данный метод на сегодняшний день является золотым стандартом для диагностики ТЭЛА у пациентов любого возраста. Вместе с тем интерпретация результатов указанного метода, особенно у лиц старшего возраста, не всегда однозначна: ангиография имеет высокую негативную прогностическую значимость у пациентов с низкой и средней вероятностью развития ТЭЛА, однако не позволяет исключить наличие ТЭЛА у больных с высоким риском. В то же время наличие признаков тромбоза у пациентов из группы высокого риска имеет высокую положительную прогностическую ценность. Поэтому при постановке диагноза на основании результатов ангиографии необходимо тщательно оценивать наличие клинических предпосылок и уровень D-димера.

Кроме того, используемый при проведении исследования йод-содержащий контраст имеет потенциальный нефротоксический эффект, особенно для пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин. Принимая во внимание, что у пожилых лиц нередко имеется скрытая почечная недостаточность – ПН (клиренс креатинина <30 мл/мин встречается у 6,5% пожилых пациентов), определение функции почек является обязательным тестом, предваряющим проведение ангиографии у данной категории больных. Для расчета клиренса креатинина рекомендована формула Cockcroft-Gault, учитывающая пол, возраст и массу тела пациента.

У больных с ПН, которым противопоказано проведение КТ с ангиографией, альтернативными методами диагностики ТЭЛА являются оценка перфузии легких и компрессионная ультрасонография.

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких исторически была первым инструментальным методом диагностики ТЭЛА. Однако, кроме технических сложностей, при выполнении данного исследования было получено большое количество трудно интерпретируемых результатов, требующих проведения дальнейшего диагностического поиска, что существенно усложняло и удлиняло диагностический алгоритм.

Следует отметить, что диагностическая ценность указанного метода у пожилых лиц не высока (диагностические ошибки наблюдаются у 58% обследованных старшего возраста по сравнению с 32% у молодых пациентов) в связи с высокой частотой сопутствующей кардиоваскулярной патологии, усложняющей интерпретацию результатов и требующей для окончательного исключения ТЭЛА проведения повторного обследования через неделю.

Особую ценность для диагностики ТЭЛА у пожилых лиц (особенно при наличии хронической ПН) имеет компрессионная ультрасонография сосудов нижних конечностей. Выявление ТГВ в 42 раза повышает вероятность наличия ТЭЛА у обследованного пациента и зачастую исключает необходимость проведения дополнительных обследований. Согласно результатам двух проспективных рандомизированных исследований частота ТГВ у пациентов старше 80 лет составила 25% (при 7% в группе младше 40 лет). Полученные данные продемонстрировали, что только 1 из 4 пациентов с ТЭЛА старше 80 лет не имеет ТГВ. Вместе с тем простота указанного метода не исключает диагностических ошибок, и отсутствие ТГВ не позволяет исключить наличие ТЭЛА, поэтому каждый конкретный пациент требует особого подхода для оптимизации диагностического процесса в рамках предлагаемого алгоритма.

Прогноз

Для оценки прогноза жизни пациентов с ТЭЛА используется стандартная шкала PESI. Однако, учитывая высокую частоту коморбидных состояний у пожилых лиц, для оценки краткосрочного прогноза выживаемости рекомендуется использовать шкалу CIRS, диагностическая ценность которой для данной возрастной группы превышает ценность PESI.

Ведение пациентов пожилого возраста с ТЭЛА

Учитывая сложность диагностики, объективной оценки прогноза и высокий (по сравнению с молодыми лицами) риск развития осложнений на фоне приема антитромботических препаратов, амбулаторное ведение пациентов старшего возраста с ТЭЛА не рекомендуется вне зависимости от клинического течения заболевания.

После постановки диагноза лечение ТЭЛА должно быть начато без промедления (кроме пациентов с противопоказаниями к назначению антитромботической терапии). В таком случае устанавливается кава-фильтр.

Подходы к лечению ТЭЛА у пациентов старшего возраста не отличаются от универсальных, однако, учитывая возраст-зависимые изменения функции печени и почек, перед назначением терапии у всех пожилых пациентов необходимо рутинное определение клиренса креатинина по формуле Cockcroft-Gault:

CrCl = (140 – возраст) × вес в килограммах × 0,85 (если пол женский) / (72 × сывороточный уровень креатинина в мг/дл).

Пожилой возраст и наличие коморбидной патологии не является противопоказанием к проведению тромболитической терапии, которая при лечении пожилых пациентов ассоциируется со снижением 30-дневной и годовой смертности без критического увеличения частоты возникновения кровотечений. Возраст не влияет на выбор лекарственного средства и дозы.Если пациент на момент развития ТЭЛА получает антитромбоцитарные препараты, то при отсутствии особых ситуаций (например, стентирование) на период применения антикоагулянтов прием антитромбоцитарных препаратов рекомендовано прервать.

Основными классами антикоагулянтов для оказания помощи после постановки диагноза ТЭЛА являются фондапаринукс, низкомолекулярные гепарины (НМГ) или нефракционированный гепарин. При выборе антикоагулянтной терапии рекомендовано отдавать предпочтение НМГ как препаратам, имеющим большую доказательную базу, длительный опыт применения, которые не требуют рутинного контроля эффективности и имеют низкий риск развития тромбоцитопении (в сравнении с нефракционированным гепарином и фондапаринуксом). Контроль за эффективностью лечения рекомендовано осуществлять с помощью определения анти-Ха либо эмпирически.

Учитывая высокую частоту скрытой ПН, а также отсутствие достоверных данных, ограничивающих применение НМГ при низком клиренсе креатинина, для обеспечения безопасности терапии рекомендуется производить расчет индивидуальной дозы исходя из возраста, массы тела и клиренса креатинина. С особой осторожностью следует назначать НМГ пациентам с низким клиренсом креатинина. Для выбора дозы рекомендованы два подхода: исходя из анти-Ха активности и эмпирически, на основании клинической эффективности препарата.

Принимая во внимание, что фондапаринукс выводится почками, использование данного лекарственного средства ограничено у пациентов со сниженным клиренсом креатинина.

Следующим этапом лечения больных с ТЭЛА, после назначения парентеральных антикоагулянтов, является применение пероральных антагонистов витамина К (АВК) либо новых оральных антикоагулянтов (НОАК).

Антагонисты витамина К

Отмена парентеральных антикоагулянтов происходит через 5 дней после назначения пероральных АВК при достижении уровня МНО 2,0-3,0 независимо от возраста пациента. Как показали результаты исследований, уменьшение уровня МНО у пожилых пациентов приводит к снижению эффективности антитромботической профилактики, не соизмеримому с уменьшением риска возникновения кровотечений. В то же время строгое соблюдение режима дозирования АВК даже у пациентов старше 80 лет не увеличивало риск развития геморрагических осложнений, поэтому на сегодняшний день международное медицинское сообщество придерживается точки зрения, что наиболее оптимальным для пациентов разного возраста является уровень МНО 2,0-3,0, при условии что лечение происходит под строгим контролем лабораторных показателей, режима питания и сопутствующей лекарственной терапии.

НОАК

Данных о длительном использовании НОАК у пожилых пациентов с ТЭЛА на сегодня нет, однако результаты III фазы последних рандомизированных исследований свидетельствуют о соизмеримой эффективности НОАК в сравнении со стандартной терапией больных с ТЭЛА, лучшем профиле безопасности указанного класса препаратов и более низкой частоте развития клинически значимых кровотечений.

В настоящее время в клинике используются 2 типа НОАК: прямые ингибиторы тромбина – дабигатран (исследование RE-COVER) и прямые ингибиторы Ха фактора: ривароксабан (EINSHTEIN), апиксабан (AMPLIFY), эндоксабан (HOKUSAI).

В исследовании EINSTEIN PE была показана высокая эффективность ривароксабана при лечении ТЭЛА у больных пожилого возраста, в том числе у ослабленных пациентов. В объединенном анализе результатов EINSTEIN PE и EINSTEIN DVT был сделан вывод о сопоставимой эффективности ривароксабана у пациентов разного возраста. Риск возникновения кровотечений в зависимости от возраста, в отличие от применения варфарина, не увеличивался. Тем не менее указанные результаты не позволяют говорить о том, что вопрос относительно тактики назначения ривароксабана у пожилых пациентов с ТЭЛА окончательно решен: общие тенденции исследований, посвященных данному вопросу, свидетельствуют о возможной необходимости подбора более низких доз препарата для старшей возрастной группы. Вероятно, такой шаг позволит уменьшить риск развития кровотечений и побочных реакций на фоне терапии без ущерба для ее эффективности.

Количество исследований, позволяющих анализировать эффективность дабигатрана в старшей возрастной группе, также незначительное. Однако результаты исследований RE-COVER I и II позволяют сделать вывод об одинаковой эффективности варфарина и дабигатрана в группе пациентов старше 75 лет, в том числе с нарушением функции почек. Впрочем, риск возникновения кровотечений в обеих группах также был достаточно высок, что свидетельствует о необходимости дальнейшего усовершенствования режима дозирования дабигатрана для лечения ТЭЛА у лиц старших возрастных групп. В частности, это было реализовано у пациентов с фибрилляцией предсердий, у которых, по результатам исследования RE-LY, для лиц старшего возраста была избрана доза 110 мг (против 150 мг для лиц зрелого возраста). Такое решение было принято, учитывая, что основным путем экскреции дабигатрана являются почки, в то же время количество включенных в исследование больных с нарушением функции почек (умеренным) составило только 19%, а пациентов с выраженным снижением скорости клубочковой фильтрации в исследовании не было.

В отличие от дабигатрана апиксабан демонстрирует более высокую по сравнению с варфарином эффективность в снижении частоты тромботических осложнений. Эффективность препарата не снижалась в зависимости от возраста пациентов. У больных со сниженной функцией почек существенно уменьшалась эффективность обоих лекарственных средств. Анализ безопасности препаратов показал значительное преимущество апиксабана по сравнению с варфарином, в том числе в группе пациентов пожилого возраста.

В целом результаты существующих исследований свидетельствуют о более высоких по сравнению с варфарином эффективности и безопасности НОАК. Однако, учитывая малый объем выборки, различные режимы дозирования препаратов, отсутствие в группе анализа пациентов с полиморбидной патологией и выраженной ПН, полученные данные могут свидетельствовать только о потенциальных преимуществах НОАК для лечения пожилых пациентов с ТЭЛА.

В числе проблем, ограничивающих широкое использование НОАК у пожилых пациентов, в первую очередь называются отсутствие возможности контроля эффективности/приверженности к терапии и отсутствие антидотов (кроме дабигатрана).

Указанные вопросы на сегодняшний день постепенно решаются. Так, разработаны и изучаются антидоты, нивелирующие эффекты НОАК.

Идаруцизумаб – препарат, нивелирующий антикоагулянтную активность дабигатрана, представляет собой гуманизированный Fab-фрагмент, имеющий высокую аффинность к дабигатрану. Препарат с коротким периодом полувыведения, выводится почками, не имеет собственной внутренней про- или антикоагулянтной активности, не взаимодействует с другими средствами. Препарат испытан на здоровых добровольцах.

Андексанет – препарат, нивелирующий активность ингибиторов Ха фактора. Представляет собой рекомбинантный Ха фактор с высоким сродством к ингибиторам Ха фактора. Препарат проходит III фазу клинических исследований.

Таким образом, данный обзор, наряду с другими обзорами, посвященными лечению пациентов пожилого возраста, обращает внимание на то, что терапия больных старших возрастных групп имеет существенные особенности. Недостаточное внимание и низкая информированность об этих особенностях приводят к снижению эффективности лечения и одновременно значительно увеличивают риск развития осложнений и побочных эффектов, что абсолютно недопустимо, когда речь идет о сохранении и продлении жизни пациентов.

Список литературы находится в редакции.

Практические вопросы профилактики тромбоэмболических осложнений у пожилых пациентов

? Виктория Юрьевна, Вы ежедневно в своей практике сталкиваетесь с пациентами пожилого возраста. Исходя из Вашего опыта – у всех ли пожилых больных врачи в стационаре определяют тромботический риск? И если определяют, то какие шкалы используют?

– Мы оцениваем риск развития тромботических осложнений у всех поступающих к нам пациентов. Используем для этого шкалу риска венозного тромбоэмболизма у госпитализированных терапевтических пациентов (Padua) и шкалу риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий (CHA_2DS_2-VASC). Одновременно с помощью шкалы HAS-BLED для оценки риска кровотечений при мерцательной аритмии и шкалы для оценки риска кровотечений у терапевтических пациентов мы оцениваем соотношение польза/риск антитромботической терапии. Хочу отметить, что риск развития тромбозов превалирует в большинстве случаев, поэтому, как правило, наши пациенты получают соответствующую антикоагулянтную терапию.

? Какие факторы риска тромбообразования Вы чаще всего констатируете у своих пациентов?

– Очевидно, что наиболее частый фактор риска тромбообразования у наших пациентов – возраст. Кроме того, практически все больные имеют повышенный уровень артериального давления, многие – сердечную недостаточность, сахарный диабет, сосудистые события в анамнезе. К сожалению, нередко встречаются онкологические заболевания. С учетом этих обстоятельств большинство наших больных с фибрилляцией предсердий получают постоянную антикоагулянтную терапию и не нуждаются в дополнительных профилактических мероприятиях при поступлении в стационар. А вот пациентам с синусовым ритмом старше 70 лет при наличии сердечной недостаточности, ожирения или сопутствующего онкологического заболевания мы в условиях стационара назначаем профилактический прием антикоагулянтов. Приведу «собирательный» пример: если пациент старше 70 лет имеет сердечную недостаточность, то по какому бы поводу он не поступил в стационар, ему следует назначить антикоагулянтную терапию (кроме случаев постоянного приема НОАК или имеющегося источника потенциального кровотечения). При отсутствии почечной недостаточности препаратами выбора в период пребывания в стационаре являются низкомолекулярные гепарины, при выраженной хронической болезни почек – нефракционированный гепарин.

? Какие факторы риска, на Ваш взгляд, упускаются врачами в стационарах?

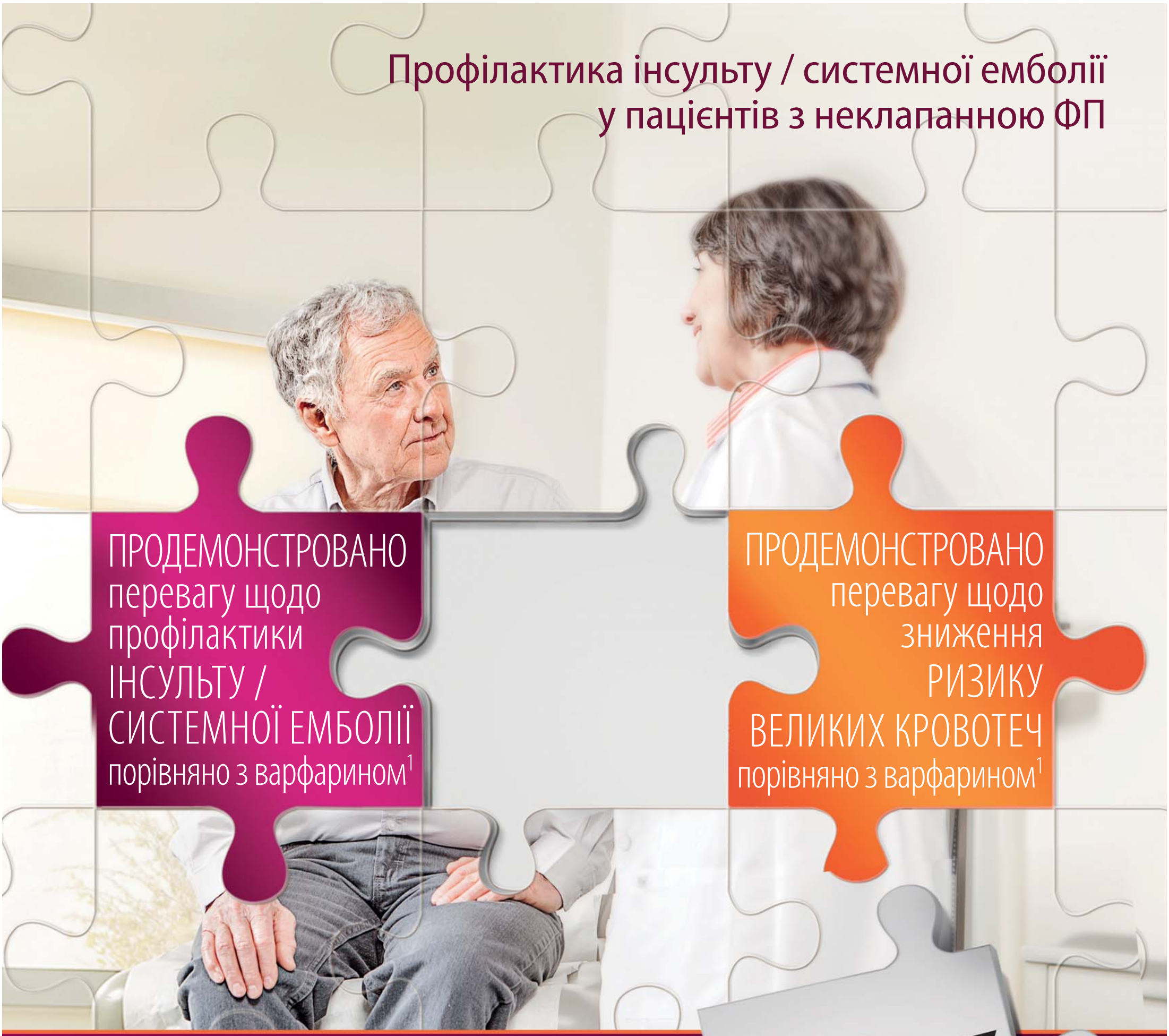
– Думаю, врачи терапевтических стационаров зачастую забывают о том, что понятие «иммобилизация» – это не строгий постельный режим, а ограничение двигательной активности (в том числе в условиях стационара), которое при продолжительности более 3 дней становится самостоятельным фактором риска развития тромботических осложнений и создает весомый «базис» для расчета протромботического риска.

? Какие факторы в повседневной практике в большей степени влияют на выбор препарата для тромбопрофилактики – стоимость, режим приема, необходимость контролировать параметры гемостаза?

– Выбор антикоагулянта – действительно сложная проблема. Мы подходим к этому вопросу индивидуально и назначаем препараты, исходя из финансовых возможностей и личностных особенностей пациентов. Есть категория больных, для которых контроль эффективности терапии варфарином является организующим фактором, помогающим соблюдать режим приема и других препаратов, а необходимость регулярного общения с врачом создает ощущение безопасности. Для них выбор очевиден. К сожалению, часто определяющую роль в выборе препарата играет финансовый вопрос. Хотя нужно отметить, что сегодня фармацевтические компании – производители НОАК стремятся несколько облегчить ситуацию и предлагают программы, смягчающие для пациентов финансовое бремя, связанное с приемом этих препаратов. Поэтому мы все чаще имеем возможность назначить НОАК. Однако назначение НОАК не означает, что мы с легким сердцем можем отпустить пациента в «свободное плавание» – ни один из препаратов, вмешивающийся в состояние системы гемостаза, не может приниматься бесконтрольно.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

Профілактика інсульту / системної емболії у пацієнтів з неклапанною ФП



ПРОДЕМОНСТРОВАНО перевагу щодо профілактики ІНСУЛЬТУ / СИСТЕМНОЇ ЕМБОЛІЇ порівняно з варфарином[1]

ПРОДЕМОНСТРОВАНО перевагу щодо зниження РИЗИКУ ВЕЛИКИХ КРОВОТЕЧ порівняно з варфарином[1]

Eliquis® apixaban

ЕЛІКВІС® поєднує обидві переваги

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

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

Література:

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

ЕЛІКВІС (апіксабан) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 таблеток по 2,5 мг, у блістері, по 2 блістери або по 5 мг по 6 блістерів у пачці з картону.
Коротка інструкція для медичного застосування препарату. Показання до застосування. Таблетки по 2,5 мг: профілактика венозної тромбоемболії у дорослих пацієнтів, які перенесли планову операцію з протезування колінного або кульшового суглоба. Таблетки по 2,5 та 5 мг: профілактика інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, у яких спостерігаються один або більше факторів ризику, таких як наявність в анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки, вік ≥75 років, гіпертонія, цукровий діабет, симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас **II** за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації). Лікування та профілактика рецидивів тромбозу глибоких вен та легеневої емболії у дорослих. Протипоказання. Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого допоміжного компонента. Клінічно значуща активна кровотеча. Патологія або стан, що супроводжується значним ризиком сильної кровотечі. Одночасне застосування будь-яких інших антикоагулянтів. Спосіб застосування та дози. Препарат застосовують перорально, запиваючи водою, під час їди або незалежно від прийому їжі. Рекомендована доза препарату для профілактики венозної тромбоемболії у разі протезування колінного або кульшового суглоба становить 2,5 мг перорально двічі на добу. Першу дозу слід прийняти через 12-24 год після операції. Рекомендована тривалість лікування пацієнтів, що перенесли операцію з метою заміни кульшового суглоба, становить 32-38 днів; колінного - 10-14 днів. Рекомендована доза препарату при профілактиці інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь становить 5 мг перорально двічі на добу. Доза Еліквісу для лікування гострого тромбозу глибоких вен та легеневої емболії становить 10 мг перорально двічі на добу протягом перших 7 днів. Потім препарат застосовують у дозуванні 5 мг перорально двічі на добу. Тривалість лікування становить щонайменше 3 місяці. Для профілактики тромбозу глибоких вен та легеневої емболії доза становить 2,5 мг перорально двічі на добу. Якщо пацієнту показана профілактика рецидивів, дозу 2,5 мг двічі на добу слід починати приймати після завершення 6-місячного курсу лікування препаратом Еліквіс у дозі 5 мг двічі на добу або курсу лікування іншим антикоагулянтом. Побічні реакції. Частими небажаними реакціями були кровотеча, контузія, носова кровотеча та гематома. Застосування препарату Еліквіс може бути пов'язане зі збільшенням ризику прихованої або явної кровотечі з будь-яких тканин або органів, що може призвести до постгеморагічної анемії. Особливості застосування. Даних про застосування апіксабану вагітними жінками немає. На сьогодні невідомо, чи виділяється апіксабан або його метаболіти з грудним молоком людини. Ефективність та безпеку застосування препарату Еліквіс у дітей віком до 18 років не встановлено. Пацієнтам з рівнем креатиніну сироватки ≥133 мкмоль/л і віком ≥80 років або з масою тіла ≤60 кг слід призначати меншу дозу апіксабану, а саме 2,5 мг двічі на добу. Пацієнти з ознаками тяжкого порушення функцій нирок (кліренс креатиніну 15-29 мл/хв) також повинні приймати 2,5 мг двічі на добу. Відомого антидоту до препарату не існує. У разі виникнення геморагічних ускладнень необхідно припинити лікування та провести обстеження джерела кровотечі. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Паралельне лікування пацієнтів будь-якими іншими антикоагулянтами протипоказане. Застосування одночасно з антитромбоцитарними препаратами підвищує ризик кровотечі. Слід бути обережними при паралельному використанні нестероїдних протизапальних препаратів, включаючи ацетилсаліцилову кислоту. Не рекомендовано застосовувати для лікування пацієнтів з тяжкими порушеннями функцій печінки, призначати пацієнтам при системному лікуванні потужними інгібіторами одночасно CYP3A4 та P-гп або інгібіторами протеази **ВІЛ**. Одночасне застосування препарату Еліквіс та потужних препаратів-індукторів CYP3A4 та P-гп може призвести до зниження експозиції апіксабану приблизно на 50%. Фармакологічні властивості. Апіксабан є потужним зворотним прямим та високоселективним інгібітором активного сайту фактора Ха, призначеним для перорального прийому. За рахунок пригнічення фактора Ха апіксабан перешкоджає утворенню тромбіну та формуванню тромбу. Категорія відпуску. За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційні посвідчення МОЗ України № UA/13699/01/01, UA/13699/01/02 від 27.06.2014, 1.10.2015.

За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Файзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн» в Україні: 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 12; тел. (044) 291-60-50.

Pfizer

Эволюция тромбопрофилактики и современные возможности пероральных антикоагулянтов

В рамках научно-практической конференции «Дни аритмологии в Киеве», которая проходила 19-20 ноября 2015 г., среди прочих обсуждалась проблема тромбоэмболических осложнений у пациентов терапевтического и хирургического профиля. Фибрилляция предсердий (ФП) – широко распространенная в популяции аритмия и независимый фактор риска развития кардиоэмболического мозгового инсульта. Венозный тромбоэмболизм, включающий такие потенциально фатальные осложнения, как тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), остается глобальной проблемой здравоохранения, которая может существенно недооцениваться в повседневной практике. По данным международного регистра ENDORSE (2007), в терапевтической практике венозные тромбоэмболии (ВТЭ) развиваются у 42% пациентов, в хирургической – у 64% больных. Должной профилактики не получают 41 и 52% пациентов соответственно. Эффективно контролировать риски указанных осложнений позволяют современные пероральные антикоагулянты. Доказательную базу и клинические нюансы их применения осветили украинские специалисты.

Главный специалист МЗ Украины по специальности «Функциональная диагностика», заведующий кафедрой функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Олег Иосифович Жаринов прокомментировал аспекты безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП.

Хорошо известно, что наличие ФП, независимо от клинической формы и проявлений, повышает риск развития инсульта в 5 раз и утяжеляет его течение. Также известны результаты больших исследований, которые позволили ранжировать эффективность различных стратегий тромбопрофилактики. Ацетилсалициловая кислота (АСК) обеспечивает ограниченный эффект, предотвращая до 22% инсультов. Согласно действующим европейским рекомендациям по ведению пациентов с ФП (2010) при отсутствии дополнительных факторов риска развития инсульта (оценка по шкале CHA_2DS_2-VASc 0 баллов) больного лучше оставить без терапии, хотя также рассматривается возможность назначения АСК. Риск развития инсульта у таких пациентов и так минимальный, и прием АСК на него существенно не влияет.

При наличии одного небольшого фактора риска из числа оцениваемых по шкале CHA_2DS_2-VASc (застойная сердечная недостаточность – СН, возраст >65 лет, сахарный диабет, поражение сосудов, перенесенные инсульты или транзиторная ишемия мозга в анамнезе) следует назначить антикоагулянты или АСК. Наконец, если оценка по CHA_2DS_2-VASc составляет ≥2 баллов, однозначно показана профилактика инсульта антикоагулянтами. Фактором, определяющим решение врача в реальной клинической практике, чаще становится потенциальный риск кровотечений, чем небольшой риск тромбоэмболий. Вместе с тем, как отметил докладчик, оценка риска кровотечений по шкале HAS-BLED имеет значение в некоторых клинических ситуациях, однако не должна ограничивать назначения антикоагулянтов, когда для их применения есть показания.

Варфарин остается стандартом тромбопрофилактики у пациентов с ФП, снижает риск развития инсульта на 66% и достоверно улучшает выживаемость наряду со стратегией восстановления и поддержания синусового ритма, что было показано в исследовании AFFIRM. В некоторых ситуациях варфарину до сих пор нет альтернативы, например у пациентов с протезированными клапанами сердца. Но в условиях первичной профилактики тромбоэмболий узкий терапевтический диапазон варфарина вызывает много проблем. Эффективность тромбопрофилактики сильно зависит от того, какой процент времени у пациента поддерживаются целевые показатели свертываемости – международное нормированное отношение (МНО) в пределах 2,0-3,0. В мировой практике указанные значения достигаются в среднем только у половины пациентов, длительно принимающих варфарин (Oldgren et al., 2014). Согласно данным исследования ACTIVE мощный профилактический эффект варфарина в отношении инсульта при недостаточном контроле свертываемости нивелируется и приближается к эффекту комбинации АСК и клопидогреля. Также докладчик продемонстрировал результаты анализа базы данных общей практики Великобритании (более 37 тыс. пациентов с ФП), согласно которому выживаемость пациентов с ФП при недостаточном контроле коагуляции (целевое МНО <50% времени) даже хуже, чем у тех больных, которым варфарин не назначался (Gallagher et al., 2011).

Внедрение новых оральных антикоагулянтов (НОАК) произвело настоящую революцию в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП и в других клинических ситуациях. НОАК позволяют проводить длительную профилактику инсульта и других системных тромбоэмболий без постоянного мониторинга МНО и повышения риска геморрагических осложнений.

В Украине из группы НОАК представлены прямые ингибиторы Ха фактора свертывания – ривароксабан и апиксабан, а также прямой ингибитор тромбина – дабигатран. Апиксабан (Эликвис) – селективный обратимый антагонист Ха фактора свертывания, одобренный для перорального приема в качестве средства профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной ФП в дозе 5 мг 2 раза в сутки. Кроме того, Эликвис показан для профилактики ВТЭ у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по протезированию коленного или тазобедренного сустава; для лечения и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых.

Эффективность и безопасность тромбопрофилактики апиксабаном у пациентов с неклапанной ФП и дополнительными факторами риска развития инсульта изучались в международных многоцентровых исследованиях ARISTOTLE (по сравнению с варфарином) и AVERROES (по сравнению с АСК). В группы терапии апиксабаном рандомизировали в общей сложности 11 927 пациентов.

Установлено, что по сравнению с варфарином апиксабан обеспечивает дополнительное достоверное снижение риска развития инсульта или системной тромбоэмболии в среднем на 21% при меньших рисках кровотечений.

Специфический антидот для апиксабана еще проходит III фазу клинических испытаний; в то же время фатальные кровотечения на фоне приема апиксабана наблюдались в 2 раза реже, чем на фоне терапии варфарином: у 36 пациентов из 9088 и у 71 из 9052 соответственно, по данным исследования ARISTOTLE (различия статистически достоверны).

В исследовании AVERROES у пациентов с ФП и противопоказаниями к назначению варфарина апиксабан продемонстрировал высокодостоверные преимущества перед АСК в отношении снижения риска развития инсультов и тромбоэмболий, в связи с чем исследование было досрочно остановлено. При этом по профилям безопасности апиксабан и АСК практически не отличались, что связывают с особой предсказуемостью фармакологических эффектов апиксабана. С одной стороны, быстро развивается его антитромботический эффект, с другой – на биодоступность апиксабана практически не влияют прием пищи и большинство препаратов. Комментируя результаты исследований, профессор О.И. Жаринов отметил, что по показателям безопасности апиксабан превосходит не только варфарин, но и, возможно, другие НОАК, хотя прямых сравнений не проводилось. Докладчик особо подчеркнул достоверно меньшую частоту больших кровотечений на фоне приема апиксабана по сравнению с варфарином у пациентов старше 75 лет (3,33 против 5,19%), что для класса НОАК является уникальным результатом (P. Capranzano et al., 2013).

Еще один уникальный показатель апиксабана – частота кровотечений из желудочно-кишечного тракта. В клинической практике они составляют около 40% всех геморрагических осложнений антитромботической терапии. Только в исследованиях апиксабана (но не двух других доступных НОАК) показана его безопасность в отношении ЖКТ и даже некоторое снижение риска кровотечений по сравнению с варфарином.

Благодаря нескольким путям элиминации (почками, ферментами печени CYP450, секреция в кишечник) фармакокинетика апиксабана почти не зависит от функции почек и печени. Даже у пациентов с существенно сниженной скоростью клубочковой фильтрации риск кровотечений был ниже на фоне приема апиксабана по сравнению с варфарином. Снижение дозы с 5 до 2,5 мг 2 раза в сутки рекомендуется только при наличии минимум двух критериев из следующего перечня: возраст ≥80 лет, масса тела ≤60 кг или уровень креатинина сыворотки ≥1,5 мг/дл (133 мкмоль/л). Таким образом, к доказанным преимуществам тромбопрофилактики апиксабаном у больных с неклапанной ФП относятся: уникальный профиль безопасности, независимость эффекта от возраста пациентов, сохранение эффекта при снижении дозы (по перечисленным критериям) и дисфункции почек.

Заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Юрий Юрьевич Кобеляцкий осветил вопросы периоперационной профилактики ВТЭ у хирургических пациентов. В патогенезе ТГВ и ТЭЛА решающую роль играют факторы, связанные непосредственно с оперативным вмешательством – травмирование тканей, нарушения гемодинамики и гемостаза в результате стрессовой реакции, длительная иммобилизация пациентов. Чем массивнее и длительнее оперативное вмешательство, тем выше риск послеоперационных ВТЭ. Анестезиологическое пособие может быть как причиной гиперкоагуляции, так и методом профилактики ВТЭ. Так, доказано, что спинальная анестезия подавляет эндокринно-метаболический ответ на вмешательство, в результате чего реже развиваются ТГВ и ТЭЛА, чем при использовании общего наркоза. Вероятность развития ВТЭ должна быть оценена у каждого пациента, даже при кажущемся отсутствии значимых факторов риска.

Профилактика ВТЭ в хирургии, ортопедии и травматологии, акушерстве и гинекологии регламентируется Национальным клиническим протоколом, утвержденным Приказом МЗ Украины № 329 от 15.06.2007 г.

Основой медикаментозной тромбопрофилактики остаются антикоагулянты, которые представлены несколькими поколениями препаратов: нефракционированный гепарин (от которого сегодня почти отказались), низкомолекулярные гепарины (НМГ), варфарин, прямые оральные антикоагулянты. Варфарин значительно снижает риск развития ВТЭ при правильном применении, однако может становиться причиной тяжелых геморрагических осложнений в связи с труднопредсказуемыми взаимодействиями с другими лекарствами и продуктами питания. Не всегда возможно проследить анамнез приема варфарина, пациенты забывают сообщить об этом врачу.

Некоторые авторы считают, что потенциал НМГ также практически исчерпан. Они требуют инъекционного введения, что не способствует комплайенсу (пациенты рано прекращают терапию, не осознавая рисков), их применение ограничено во времени.

С внедрением НОАК появилась возможность проводить профилактику ВТЭ адекватной длительности, с низким риском развития побочных эффектов и высокой приверженностью пациентов.

Апиксабан (Эликвис) для профилактики ВТЭ после больших ортопедических операций одобрен в стандартной дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, начиная через 12-24 ч после вмешательства. Рекомендуемая длительность антикоагулянтной терапии – 32-38 дней после операции на тазобедренном суставе и 10-14 дней после операции на коленном суставе.

Профилактические эффекты и безопасность апиксабана в хирургической ортопедии оценивались в масштабной международной программе исследований ADVANCE. В трех рандомизированных двойных слепых исследованиях апиксабан назначали в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки через 12-24 ч после операции тотального эндопротезирования коленных (в исследованиях ADVANCE-1, ADVANCE-2) или тазобедренных суставов (ADVANCE-3). Препаратом сравнения служил НМГ эноксапарин, первую дозу которого вводили за 12 (±3) ч до операции, а продолжали профилактику в дозе 30 мг 2 раза в сутки (ADVANCE-1) или 40 мг 2 раза в сутки (ADVANCE-2, ADVANCE-3). По результатам исследований сделаны выводы, что пероральный прием апиксабана и подкожные инъекции эноксапарина обеспечивают сопоставимую эффективность в отношении профилактики симптомных и асимптомных ТГВ, ТЭЛА, а также предотвращения летальных исходов, но при этом апиксабан характеризуется меньшим риском геморрагических осложнений.

Лектор обратил внимание на то, что в реальной практике продолжительность послеоперационной тромбопрофилактики часто намного меньше, чем период, в который могут происходить тромбоэмболические события. Обычно антикоагулянтная терапия отменяется, когда начинается мобилизация больных, что принципиально неверно. Пероральные антикоагулянты, в частности апиксабан, позволяют в удобном режиме соблюдать рекомендованные сроки периоперационной профилактики ВТЭ без ущерба для безопасности.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***

WUKAPI0316021

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

Ацетилсалициловая кислота в первичной сердечно-сосудистой профилактике: современные позиции и перспективы

Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК) уже много лет применяются для лечения и предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Важная медико-социальная роль данного лекарственного средства в первичной профилактике не вызывает сомнений ввиду повсеместной доступности и массовости назначений врачами первичного звена. В то же время профилактический потенциал АСК может недооцениваться и продолжает обсуждаться в свете результатов новых метаанализов доказательной базы.

Под применением АСК с целью первичной сердечно-сосудистой профилактики подразумевается использование антиагрегантного эффекта низких доз препарата с целью долгосрочного предотвращения потенциально фатальных и инвалидизирующих атеротромботических событий: инфаркта миокарда (ИМ), инсульта у пациентов с факторами риска – артериальной гипертензией (АГ), дислипидемиями, хронической почечной недостаточностью, отягощенным семейным анамнезом, сахарным диабетом (СД).

В большинстве руководств (Европейского кардиологического общества – ESC, Профилактической службы США – USPSTF, Американской ассоциации сердца/Американской ассоциации инсульта – AHA/ASA, Американской диабетической ассоциации – ADA) акцентируется внимание на особых группах пациентов высокого сердечно-сосудистого риска – с АГ и нарушенной функцией почек или высоким риском развития ССЗ по системе SCORE, с СД 1 или 2 типа и 10-летним риском развития ССЗ >10%. Американская коллегия торакальных врачей (ACCP) в руководствах 2012 г. предлагает назначать низкие дозы АСК (75-100 мг) для ежедневного приема лицам в возрасте ≥50 лет даже без симптомного ССЗ. В руководстве USPSTF и AHA/ASA даются специальные рекомендации по применению АСК с целью первичной профилактики для мужчин и женщин. ADA и AHA рекомендуют АСК в дозах 75-162 мг/сут для первичной профилактики заболеваний сердца у лиц с СД в возрасте ≥50 лет (мужчины) и >60 лет (женщины) или с дополнительными факторами сердечно-сосудистого риска (табл.).

Очевидно, что мнения международных экспертов о роли АСК в первичной сердечно-сосудистой профилактике не всегда совпадают. Таким образом, назрела необходимость:

1) уточнить позиции АСК в первичной профилактике с учетом новых данных;

2) более точно определить категории пациентов, которые могут получить максимальную пользу от применения АСК;

3) возможно, пересмотреть подходы к оценке соотношения потенциальной пользы и известных рисков (кровотечений).

Это будет способствовать более рациональному использованию препаратов АСК в клинической практике.

Подробный обзор данных по применению АСК в качестве средства первичной профилактики ССЗ выполнили в своей работе C. Brotons, R. Benamouzig и соавт. (2015). Используя базу данных PubMed, авторы обзора произвели поиск исследований АСК в качестве средства первичной профилактики ССЗ и рака в период с 31 мая 2008 г. по 31 мая 2013 г. Анализировались наиболее сильные метаанализы и рандомизированные клинические исследования (РКИ). Также проанализированы основные рекомендации европейских и американских научных обществ по использованию АСК в первичной профилактике ССЗ. Кроме того, на сайте ClinicalTrials.gov был проведен поиск текущих и планируемых исследований АСК.

АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий

Выполненный анализ доказательной базы подтвердил профилактические эффекты АСК и их гендерные различия.

По ключевым словам найдена 31 публикация, из них 9 – метаанализы, основанные на результатах 10 крупных исследований. Во всех метаанализах установлено снижение частоты сердечно-сосудистых событий на фоне приема АСК, хотя различия достигли статистической достоверности в небольшом количестве наблюдений. Например, 12% снижение частоты серьезных сосудистых событий (ИМ, инсульта или сосудистой смерти) показано в метаанализе C. Baigent и соавт. (2009): 0,51% в год в группах приема АСК против 0,57% в группах контроля; p=0,0001, что обусловлено в основном 23% снижением относительного риска развития нефатального ИМ (0,18% в год в группах АСК против 0,23% в группах контроля; p<0,0001).

В метаанализе G. Berardis и соавт. (2009) также изучались гендерные различия эффектов АСК. Использование АСК способствовало достоверному снижению риска развития ИМ у мужчин на 43%, по данным трех исследований: Проекта первичной профилактики (Primary Prevention Project, PPP), ETDRS и Исследования здоровья врачей (Physicians' Health Study). Общее количество участников – 3126; 265 событий; относительный риск (ОР) в пользу профилактики АСК 0,57; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,34 до 0,94; p=0,03.

У мужчин прием АСК не ассоциировался со снижением риска развития инсульта по сравнению с плацебо или отсутствием терапии, по данным двух исследований – PPP и WHS (2593 участника, 93 события, ОР 1,11; 95% ДИ 0,75-1,64; p=0,61), в то время как у женщин наблюдалось снижение риска, по данным исследований WHS, PPP и ETDRS (3176 участниц, 127 событий, ОР 0,75; 95% ДИ 0,37-1,53; p=0,43), хотя и не достигало уровня достоверности.

Согласно результатам пяти метаанализов, в которые не включали данные пациентов с СД, достоверное влияние АСК на сердечно-сосудистую смертность не выявлено. В одном метаанализе (N. Raju et al., 2011) снижение смертности от всех причин на фоне приема АСК приблизилось к уровню статистической достоверности: ОР 0,94; 95% ДИ 0,88-1,00; p=0,05.

В РКИ оптимального лечения АГ (Hypertension Optimal Treatment study, HOT) применение АСК способствовало достоверному уменьшению частоты больших сердечно-сосудистых событий (ОР 0,85; 95% ДИ 0,73-0,99; p=0,03), особенно ИМ (ОР 0,64; 95% ДИ 0,49-0,85; p=0,002), хотя не влияло на общую частоту инсультов (ОР 0,98; 95% ДИ 0,78-1,24; p=0,88). В ходе дополнительного анализа результатов исследования в отдельных подгруппах пациентов выявлено, что максимальные преимущества от назначения АСК получили пациенты с АГ и хроническими заболеваниями почек: превентивные эффекты АСК в отношении ИМ, инсультов, сердечно-сосудистой и общей смертности усиливались (хотя и не линейно) обратно пропорционально снижению почечной функции (M.J. Jardine et al., 2010). Достоверное улучшение прогноза на фоне приема АСК наблюдалось у пациентов с показателями скорости клубочковой фильтрации ≤45 мл/мин/1,73 м^2. Это, скорее всего, объясняется тем, что пациенты с нарушенной функцией почек имеют более высокий сердечно-сосудистый риск.

Атеротромботические сердечно-сосудистые события у пациентов с диабетом изучались в пяти метаанализах. Все оценки частоты больших сердечно-сосудистых событий и смертности были в пользу АСК, а в одном из метаанализов (S. Butalia et al., 2011) снижение частоты больших неблагоприятных кардиальных событий достигло пограничной достоверности (p=0,05).

Пациенты с СД могут получить максимальную пользу от приема АСК в целях первичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф при наличии дополнительных факторов риска, что отражено в рекомендациях ADA (табл.).

Таблица. Обзор действующих рекомендаций по использованию АСК для первичной профилактики

Организация	Рекомендации
Европейское кардиологическое общество (ESC)	Не рекомендуется для первичной профилактики у пациентов без явных ССЗ из-за повышенного риска больших кровотечений. Антитромбоцитарная терапия может быть назначена пациентам с гипертензией без ССЗ в анамнезе, но со сниженной функцией почек или высоким сердечно-сосудистым риском. Антитромбоцитарная терапия АСК не рекомендуется лицам с диабетом без клинически подтвержденного атеросклеротического заболевания
Американская диабетическая ассоциация (ADA)	Терапия АСК (75-162 мг/сут) может рассматриваться в качестве стратегии первичной профилактики у пациентов с СД 1 или 2 типа и повышенным сердечно-сосудистым риском (10-летний риск >10%). Это касается большинства мужчин старше 50 лет и женщин старше 60 лет, у которых есть хотя бы один дополнительный большой фактор риска: ССЗ в семейном анамнезе, гипертензия, курение, дислипидемия или альбуминурия
Американская коллегия торакальных врачей (ACCP)	Лицам в возрасте ≥50 лет без симптомного ССЗ рекомендуется ежедневно принимать низкие дозы АСК 75-100 мг
Американская ассоциация сердца/Американская ассоциация инсульта (AHA/ASA)	Использование АСК для сердечно-сосудистой профилактики рекомендуется у лиц, у которых риск достаточно высокий, чтобы польза перевешивала риски, связанные с терапией (например, 10-летний риск сердечно-сосудистых событий 6-10%). Прием АСК может быть полезным для профилактики первого инсульта у женщин, у которых риск достаточно высокий, чтобы польза от приема аспирина перевешивала риски, связанные с терапией. АСК не полезна в профилактике первого инсульта у лиц с низким риском, с диабетом или асимптомным заболеванием периферических артерий при отсутствии других ССЗ
Профилактическая служба США (USPSTF)	Мужчинам в возрасте 45-79 лет рекомендуется принимать АСК, если потенциальный эффект профилактики ИМ перевешивает потенциальный вред Женщинам в возрасте 55-79 лет рекомендуется принимать АСК, если потенциальный профилактический эффект в отношении развития ишемического инсульта перевешивает потенциальный вред

Риск развития кровотечений

Из шести метаанализов, в которые включались данные пациентов без диабета, частота кровотечений анализировалась в пяти. C. Baigent и соавт. (2009) установили достоверное увеличение риска развития больших внечерепных кровотечений на фоне приема АСК (ОР 1,54; 95% ДИ 1,30-1,82; p<0,0001), который был не достоверно выше у пациентов с повышенным уровнем холестерина. Повышенный риск развития кровотечений был преимущественно не фатальным. Фатальные желудочно-кишечные и другие фатальные экстракраниальные кровотечения возникали не достоверно реже в группе АСК по сравнению с контрольной группой: 9 против 20; ОР 0,48; 95% ДИ 0,17-1,34.

Из остальных четырех метаанализов в одном получено достоверное повышение частоты геморрагических инсультов (ОР 1,36; 95% ДИ 1,01-1,82; p=0,04), больших кровотечений (ОР 1,66; 95% ДИ 1,41-1,95; p<0,00001) и желудочно-кишечных кровотечений (ОР 1,37; 95% ДИ 1,15-1,62; p=0,0003) (N. Raju et al., 2011). В другом метаанализе отмечался сопоставимый рост частоты геморрагических инсультов и больших кровотечений (G. Gaetano et al., 2001).

Таким образом, метаанализы и РКИ демонстрируют однозначное повышение риска развития кровотечений при приеме АСК. Вместе с тем данные о влиянии возраста, сопутствующих заболеваний (например, неконтролируемой гипертензии), длительности использования и дозы АСК на риск развития кровотечений ограничены и противоречивы. В предыдущих обзорах литературы цитируется, что возраст сам по себе не должен рассматриваться как достоверный фактор риска развития гастроинтестинальных кровотечений, вызванных низкими дозами АСК (L. Laine et al., 2006). Скорее, пациенты пожилого возраста в целом имеют намного больший абсолютный риск желудочно-кишечных осложнений, чем молодые. К тому же прием АСК не повышал частоту фатальных желудочно-кишечных кровотечений (P.M. Rothwell, 2012).

АСК и профилактика колоректального рака

В рекомендациях ACCP упоминается о снижении риска развития не только сердечно-сосудистых событий, но и рака на фоне приема АСК. Действительно, в последние годы доказательная база пополнилась новыми данными, которые свидетельствуют о снижении риска возникновения колоректального и других видов рака при длительном приеме АСК. Следует отметить, что специальных исследований, посвященных оценке профилактического эффекта АСК в отношении рака, не проводилось, все данные были получены в ходе дополнительных анализов результатов исследований по сердечно-сосудистой профилактике.

В работе C. Brotons, R. Benamouzig и соавт. по ключевым словам найдено 80 публикаций на эту тему, из них 6 релевантных метаанализов. По результатам объединенного анализа 6 исследований, в рамках которых низкие дозы АСК использовались для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий с периодом наблюдения 4-8 лет, общая заболеваемость раком снизилась на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,67-0,98; p=0,03) после 3-4,9 года приема АСК, а у пациентов, принимавших АСК ≥5 лет, превентивный эффект возрастал до 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,57-0,89; p=0,003), независимо от возраста, пола и статуса курения (P.M. Rothwell, 2012). Метаанализы обсервационных и эпидемиологических исследований обеспечили дополнительные доказательства протекторного эффекта АСК в отношении рака (C. Bosetti et al., 2012; X. Ye et al., 2013). Несмотря на разнородность критериев оценки и результатов исследований, стойкое снижение риска развития рака было очевидным, подтверждая причинно-следственную связь с приемом АСК.

По данным метаанализа 8 исследований с участием в общей сложности 25 570 пациентов, прием АСК способствовал достоверному сокращению общего количества смертей от рака на 21% (P.M. Rothwell, 2011). Когда анализ был ограничен данными 3 исследований с самыми большими сроками наблюдения (≥5 лет), снижение смертности от рака на фоне приема АСК отмечалось в отношении всех солидных опухолей (ОР 0,80; 95% ДИ 0,72-0,88; p<0,0001) и рака желудочно-кишечного тракта (ОР 0,65; 95% ДИ 0,54-0,78; p<0,0001), но не гематологических форм рака (ОР 1,03; 95% ДИ 0,74 -1,43; p=0,87). Отмечалось достоверное влияние АСК на 20-летний риск смерти от колоректального рака (ОР 0,60; 95% ДИ 0,45-0,81; p=0,0007), снижение риска становилось достоверным после 10 лет и далее. В отношении смертей по причине других форм рака, таких как рак пищевода, легких, преимущества АСК наблюдались после 5 лет приема.

Метаанализ 6 исследований низких доз АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистой смерти показал, что смертность от рака достоверно снизилась на 37%, начиная с пятого года терапии (ОР 0,63; 95% ДИ 0,47-0,86; p=0,004) (P.M. Rothwell, 2012).

Обсуждение и перспективные направления исследований

В последних метаанализах получены доказательства пользы длительного приема АСК с целью первичной сердечно-сосудистой профилактики на основании результатов исследований, продемонстрировавших статистически достоверное снижение частоты серьезных кардиоваскулярных событий.

Что касается новых данных о влиянии АСК на онкологические риски, то снижение смертности от рака у пациентов, принимавших АСК, последовательно наблюдалось во всех исследованиях, несмотря на гетерогенность популяций. Профилактическая польза АСК ограничена определенными формами рака, наиболее очевидные преимущества продемонстрированы в отношении аденокарцином. Эффект снижения уровня заболеваемости раком проявлялся после трех лет приема АСК, а эффект снижения смертности становился очевидным, начиная с пятого года терапии. В отличие от метаанализа РКИ, в котором не было получено дозозависимого эффекта на онкологические исходы (P.M. Rothwell, 2011), метаанализ когортных исследований, выполненный X. Ye и соавт. (2013), показал обратную зависимость между частотой случаев колоректального рака и дозой АСК, а также частотой ее приема: дозы 75-325 мг/сут с частотой приема 2-7 раз в неделю обеспечивали оптимальный профилактический эффект.

Механизмы канцеропревентивного эффекта АСК не до конца понятны. Хотя в аденомах наблюдается гиперэкспрессия гена ЦОГ-2, относящегося к механизмам воспаления, защитный эффект низких доз АСК преобладал у пациентов с изначально низким уровнем экспрессии ЦОГ-2 (R. Benamouzig et al., 2010). Взамен этой гипотезы предполагается, что АСК может ограничивать распространение метастазов, действуя через тромбоцитарные механизмы. Долговременная инактивация тромбоцитарной ЦОГ-1 может играть ключевую роль в профилактике формирования колоректальных аденом за счет подавления индукции экспрессии ЦОГ-2 в соседних клетках (C. Patrono et al., 2001). Возможно также, что АСК играет роль в модуляции онкоген-индуцированной экспрессии факторов транскрипции и промоции апоптоза опухолевых клеток (A.T. Chan et al., 2012).

Преимущества АСК перевешивают риски кровотечений, если эффекты профилактики ССЗ и рака рассматривать в совокупности (P.M. Rothwell, 2012). Поэтому можно предположить, что в ближайшем будущем позиции АСК в первичной профилактике могут укрепиться. Поскольку ССЗ и рак имеют много общих факторов риска, таких как малоподвижный образ жизни, ожирение, диабет, нерациональное питание, курение, а также общие механизмы патогенеза, то открывается привлекательная возможность одновременно осуществлять профилактику и сердечно-сосудистых событий, и отдельных видов онкологической патологии, назначая один препарат. Отсюда возникло предложение включить преимущества в отношении колоректального рака в систему оценки сердечно-сосудистого риска с целью определения общего соотношения польза/риск для использования АСК (D. Avivi et al., 2012).

Для того чтобы определить пациентов, которые могут получить больше пользы от приема АСК, C. Brotons и соавт. (2015) предлагают новый индивидуальный подход, в котором следует учитывать комбинированные преимущества АСК, результаты оценки индивидуального сердечно-сосудистого риска, а также риски кровотечений. Будущие критерии отбора здоровых лиц для первичной профилактики АСК, по мнению C. Brotons и соавт., могут быть следующими:

– существенно повышенный риск развития ССЗ, определенный по доступным в настоящее время оценочным системам;

– существенно повышенный риск развития рака, особенно колоректального;

– сочетание умеренных рисков развития ССЗ и рака.

Накопленные данные проспективных исследований о протекторных эффектах АСК в отношении рака, по всей видимости, будут включены в будущие системы оценки соотношения пользы и риска терапии АСК и, возможно, в новые рекомендации экспертных обществ по первичной профилактике как сердечно-сосудистых событий, так и рака.

В настоящее время в США и Австралии проводится исследование ASPREE, результаты которого (ожидаются к декабрю 2018 г.) дадут ответ на вопрос, преобладает ли польза от ежедневного приема АСК над риском у здоровых пожилых людей. Также ожидаются результаты исследований ACCEPT-D и ASCEND, которые должны пролить свет на некоторые аспекты применения АСК у пациентов с диабетом.

Выводы для практики

Еще один анализ накопленной доказательной базы подтвердил эффективность АСК в предотвращении инфарктов и инсультов у пациентов с факторами риска развития ССЗ – АГ, СД, хронической патологией почек, отягощенным анамнезом.

В свете действующих европейских и американских рекомендаций это означает, что АСК следует назначать с целью первичной профилактики всем пациентам, у которых потенциальная польза от антиагрегантной терапии перевешивает риски кровотечений.

Профилактический эффект АСК тем выше, чем выше исходный сердечно-сосудистый риск.

Поскольку онкологические заболевания «конкурируют» с ССЗ в структуре причин смертности населения, снижение риска развития рака, безусловно, является дополнительным бонусом к той пользе, которую могут получать пациенты высокого сердечно-сосудистого риска от приема АСК с целью первичной профилактики. Важно, чтобы пациенты, которым назначается АСК, были об этом проинформированы.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***

UA/CVM/0216/0008

Справка ЗУ:

Большинство экспертных обществ рекомендуют применять дозу АСК 75 мг как для первичной профилактики тромбозов и ССЗ (например, острого коронарного синдрома) у пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска (возраст, пол, АГ, СД, гиперхолестеринемия, ожирение, семейный анамнез ССЗ), так и для вторичной профилактики с целью снижения частоты тромботических осложнений у пациентов с острой и хронической формами ишемической болезни сердца, заболеваниями периферических артерий и нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе. Назначая долгосрочную терапию для профилактики сердечно-сосудистых катастроф, врач должен быть уверен в качестве препаратов.
В Украине представлены препараты АСК европейского производства компании Такеда, ГмбХ, Германия – Кардиомагнил (таблетки, покрытые пленочной оболочкой; одна таблетка содержит 75 мг АСК) и Кардиомагнил Форте (таблетки, покрытые пленочной оболочкой; одна таблетка содержит 150 мг АСК).

ЭБРАНТИЛ

Урапидил — оригинальный альфа-блокатор с центральным механизмом действия

Надежный контроль артериальной гипертензии

- Эффективен в неотложной терапии:[1]
  - гипертензивных кризов
  - тяжелой степени АГ
  - рефрактерной гипертензии
- Быстрое начало действия[1]
- Не вызывает рефлекторную тахикардию[2, 3]

Действующее вещество: 1 мл раствора содержит 5 мг урапидила, что соответствует 5,47 мг урапидила гидрохлорида; 1 капсула 30 мг содержит 30 мг урапидила. **Форма выпуска.** Раствор для инъекций. Капсулы с порлонгированным действием твердые. **Фармакотерапевтическая группа.** Антигипертензивное средство. Блокаторы альфа-адренорецепторов. Код АТХ С02С А06. **Показания.** Ампулы: гипертензивный криз; тяжелая или очень тяжелая степень артериальной гипертензии; рефрактерная артериальная гипертензия; контролированное снижение артериального давления в случае его повышения во время или после хирургической операции. Капсулы: артериальная гипертензия. **Фармакологические свойства.** Урапидил приводит к снижению систолического и диастолического давления путем снижения периферического сопротивления. **Побочные реакции.** Большинство следующих побочных явлений обусловлены резким снижением артериального давления, однако опыт клинического применения показывает, что они исчезают в течение нескольких минут, даже после проведения капельной инфузии. Часто: головокружения, головная боль, тошнота. **Категория отпуска.** По рецепту. **Производитель.** Такеда ГмбХ, Германия. **Р. п.** UA/9943/02/01, UA/9943/01/01, UA/9943/01/02. Полная информация находится в инструкциях для медицинского применения препарата. Информация для медицинских и фармацевтических сотрудников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эбрантил (раствор для инъекций). 2. Dooley M., Goa K.L. Drugs; 56: 929–955, 1998. 3. Langtry H.D. et al., Drugs; 38: 900–40, 1989.

АГ — артериальная гипертензия.

ООО «Такеда Украина»: 03150, г. Киев, ул. Красноармейская, 55Г,
тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

EBRA-FPA-052015-32

Урапидил в лечении гипертензивных кризов: доказательные данные и клинический опыт

Согласно современному определению гипертензивный криз – это внезапное значимое повышение артериального давления (АД) от нормального или повышенного уровня, которое чаще всего сопровождается появлением либо усилением нарушений со стороны органов-мишеней или вегетативной нервной системы.

Проблема эффективного и безопасного лечения гипертензивных кризов актуальна для специалистов различного профиля. Рассмотреть ее с точки зрения кардиологов-реаниматологов мы попросили **члена-корреспондента НАМН Украины, президента Украинской ассоциации по неотложной кардиологии, руководителя отдела реанимации и интенсивной терапии Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Александра Николаевича Пархоменко** и **ведущего научного сотрудника отдела интенсивной терапии и реанимации ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктора медицинских наук Олега Игоревича Иркина**.

? Чем определяется актуальность проблемы гипертензивных кризов?

Профессор А.Н. Пархоменко:

– Для Украины характерна не только широкая распространенность артериальной гипертензии (АГ), но и высокая частота случаев дестабилизации течения этого заболевания с развитием гипертензивных кризов. Гипертензивные кризы, особенно – осложненные, сопровождающиеся острым или прогрессирующим поражением органов-мишеней, сопряжены с угрозой для жизни больных. Осложненные гиперттензивные кризы требуют неотложного (на протяжении одного часа) снижения АД. Клиническими проявлениями осложненного криза являются: острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК)/транзиторные ишемические атаки, отек легких, острый коронарный синдром (ОКС)/острый инфаркт миокарда (ОИМ), гипертензивная энцефалопатия, прогрессирование хронической сердечной недостаточности, внутричерепные кровоизлияния, расслоение аорты, эклампсия.

Для кардиологов актуальность проблемы гипертензивных кризов определяется еще и тем, что АГ – наиболее распространенный фактор риска среди пациентов с ОКС и ОИМ. Развитие гипертензивного криза у таких больных осложняет их ведение в остром периоде и ухудшает отдаленный прогноз. Так, по данным M. Jonas и соавт. (1999), повышенный уровень АД во время госпитализации по поводу ОИМ коррелирует с более частыми повторными ишемиями и рецидивами ИМ. Кроме того, у пациентов с повышенным АД при госпитализации (>150 мм рт. ст.) отмечен более высокий уровень летальности в течение года. В исследовании PREVENIR продемонстрировано, что у больных, перенесших ОКС или нестабильную стенокардию, в случае наличия неконтролируемой систолической АГ при выписке из стационара частота развития неблагоприятных исходов (смерть + ИМ) достоверно возрастает (J. Amar et al., 2002).

В нашем исследовании показано увеличение риска развития постинфарктной стенокардии и рецидива у пациентов с ОИМ и сопутствующей АГ (А.Н. Пархоменко, О.С. Гурьева, 2008). В связи с этим эффективное лечение гипертензивных кризов и контроль АД являются важнейшим условием снижения сердечно-сосудистого риска у больных с ИМ.

? Какова тактика ведения пациентов с ОКС, у которых в остром периоде развивается гипертензивный криз?

Профессор А.Н. Пархоменко:

– Терапию гипертензивного криза при ОКС начинают, если на фоне полной симптоматической терапии уровень АД превышает 160/100 мм рт. ст. Цель терапии – снижение АД на 20-30%. Для этого рекомендованы нитроглицерин, эсмолол, лабеталол, урапидил. Однако необходимо понимать, что снижение АД до целевых значений у острых больных не может достигаться по принципу «все средства хороши». Иногда за стремление обеспечить результат любой ценой мы платим слишком дорого. Наиболее частым последствием является чрезмерное и неуправляемое снижение АД при применении периферических вазодилататоров (нитроглицерина), когда даже после прекращения введения препарата АД продолжает снижаться. Выраженный гемодинамический ответ на действие нитроглицерина может приводить к ухудшению перфузии жизненно важных органов. Увеличение при этом частоты сердечных сокращений (ЧСС) свидетельствует о симпатической гиперактивации, что крайне нежелательно для пациентов с осложненными гипертензивными кризами (например, с отеком легких, ОКС, острой левожелудочковой недостаточностью). Нитроглицерин может также вызывать увеличение шунтирования крови в легких со снижением парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2) на 30% от исходной величины. Кроме того, выраженный сосудорасширяющий эффект нитроглицерина обусловливает нарушение ауторегуляции мозгового кровотока. Это важно помнить, поскольку даже кратковременное нарушение функций жизненно важных органов ухудшает прогноз пациентов с ОКС. Наш опыт демонстрирует, что преходящее нарушение функции почек (снижение скорости клубочковой фильтрации на 20%) влияет на выживание пациентов, перенесших ОИМ, в течение 3 лет после выписки из стационара. В исследовании PREMIER (A.P. Amin, 2010) сделан вывод, что уровень креатинина крови прямо коррелирует с уровнем смертности в первые 4 года после перенесенного ОИМ.

Таким образом, у пациентов с ОКС и повышенным АД следует обеспечить контроль функций органов-мишеней и их гемодинамическую защиту путем использования препарата с легко управляемым и контролируемым антигипертензивным эффектом.

? Какой препарат обладает таким преимуществом?

– Хорошо управляемый антигипертензивный эффект характерен для урапидила* – препарата с двойным механизмом действия, который блокирует периферические α_1-рецепторы и обладает центральной гипотензивной активностью. Урапидил уже более 40 лет применяется в клинической практике; во многих странах он является препаратом выбора для лечения гипертензивных кризов на этапе оказания скорой медицинской помощи и в отделениях реанимации. Широкое применение урапидила обусловлено его уникальной способностью обеспечивать быстрый, дозозависимый, выраженный, но предсказуемый и легко управляемый антигипертензивный эффект без драматических колебаний АД, опасных для пациентов с острыми состояниями. Нарастание антигипертензивного эффекта урапидила прекращается практически сразу после остановки введения препарата.

Урапидил не повышает внутричерепное давление, не влияет на ЧСС и оказывает дополнительные положительные гемодинамические эффекты, снижая преднагрузку (давление в концевых легочных капиллярах и конечное диастолическое давление в легочной артерии) и постнагрузку (системное сосудистое сопротивление). В исследовании A. Hartmann и соавт. (2007) показано, что применение урапидила сопряжено с наименьшим риском ухудшения перифокального церебрального кровотока и развития ишемического инсульта по сравнению с нитроглицерином и нитропруссидом, поэтому данный препарат, безусловно, интересен для неврологов. Преимущества урапидила хорошо известны и анестезиологам-реаниматологам, которые сталкиваются с пери- и постоперационной гипертензией: у таких пациентов урапидил улучшает ударный объем сердца, минутный объем сердца и сердечный индекс (H.D. Langtry et al., 1989; I. Sheiban, 1992 ; S. Adnot et al., 1987). Отмечу, что периоперационная гипертензия (которую можно рассматривать как гипертензивный криз) – актуальная проблема, особенно для пациентов с сопутствующей кардиальной патологией, подвергающихся любым хирургическим вмешательствам. В рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества анестезиологов (2009) по снижению периоперационного кардиального риска при несердечных хирургических операциях указывается, что смертность от кардиальных причин при данных вмешательствах составляет 0,5-1,5%, от ИМ – 2-3,5%, а периоперационная гипертензия развивается у 25% пациентов с сопутствующей АГ. Поэтому крайне важно у таких пациентов заранее оценить и, по возможности, снизить риск развития периоперационных кардиальных осложнений, в том числе гипертензии, путем медикаментозной подготовки.

Схема применения инъекционной формы урапидила предполагает внутривенное введение в дозе 25 мг с последующей инфузией для стабилизации АД (рис. 1).

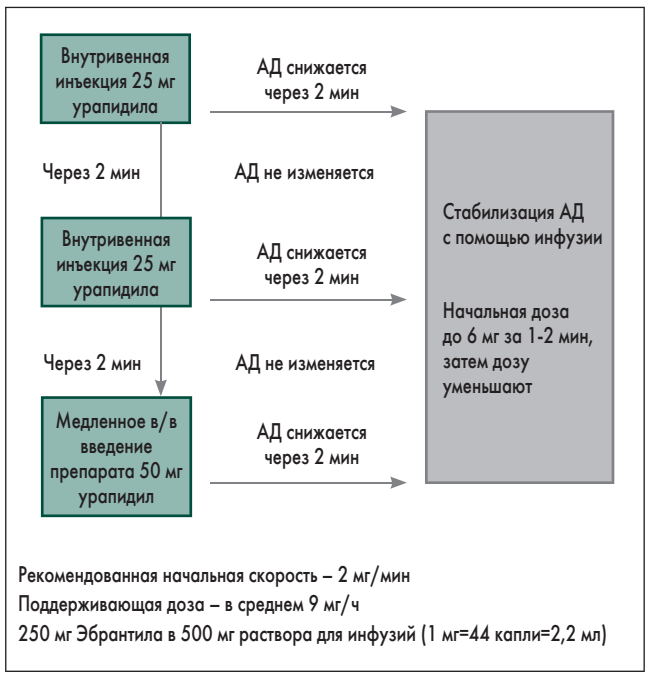


Рис. 1. Способ применения (инъекционной формы)

Следует отметить, что в нашем отделении накоплен значительный опыт использования урапидила у пациентов с осложненными гипертензивными кризами, и в исследовании, в котором оценивали динамику снижения АД на фоне применения урапидила, показаны его явные преимущества перед нитроглицерином в отношении влияния на АД, ЧСС и сатурацию кислорода SpO_2 (рис. 2). Таким образом, полученные нами результаты подтверждают данные исследования NITURA, в котором урапидил у пациентов с АГ и отеком легких продемонстрировал не только более быстрое и значительное снижение АД, но и улучшение респираторных и метаболических показателей.

? Может ли урапидил иметь дополнительные преимущества у особых категорий пациентов?

Доктор медицинских наук О.И. Иркин:

– Урапидил предпочтителен для лечения пожилых пациентов, учитывая высокую вероятность наличия у них поражения не только коронарных, но и периферических сосудов. Применение у данной группы больных нитроглицерина и дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов может иметь неблагоприятные последствия, и урапидил является для таких пациентов препаратом № 1.

Инъекционная форма урапидила разрешена к применению у беременных, в лечении преэклампсии и эклампсии он является препаратом выбора.

Урапидил также имеет преимущества в лечении пациентов с патологией почек и головного мозга перед использованием нитроглицерина. Нитроглицерин, снижая АД, обусловливает снижение мозгового и почечного кровотока, в связи с чем его применение у таких больных ограничено (Gerard J. Criner et al., 2010). В ретроспективном когортном исследовании у пациентов, госпитализированных по поводу острой сердечной недостаточности, ухудшение клинической картины на фоне применения нитроглицерина при оценке по критериям многоуровневой классификационной системы RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease) ассоциировалось со снижением скорости клубочковой фильтрации и увеличением содержания азота мочевины в крови (Tien M. H. Ng, Kimberly A. Ackerbauer et al., 2011).

Продолжение на стр. 24.

*В Украине урапидил зарегистрирован под торговым названием Эбрантил.

Урапидил в лечении гипертензивных кризов: доказательные данные и клинический опыт

Продолжение. Начало на стр. 23.

Хотелось бы отметить опыт украинских анестезиологов (ГУ «Институт сердца МЗ Украины», кафедра анестезиологии и интенсивной терапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика), применявших урапидил в коррекции АД при периоперационной гипертензии. Результаты оценки состояния мозгового кровотока у пациентов с периоперационной гипертензией показали, что переход с терапии нитроглицерином на урапидил обеспечивает дополнительное снижение АД без ухудшения мозгового кровотока (О.А. Лоскутов, 2015).

Изучались ли эффекты урапидила в вашем отделе?

– В настоящее время в нашем отделе проводится исследование, в котором мы сравниваем результаты применения нитроглицерина и урапидила в лечении пациентов с гипертензивными кризами (АД >200/110 мм рт. ст.), оценивая влияние этих препаратов на уровень АД и почечный кровоток (с помощью допплерографического исследования кровотока в аорте, начальной части почечных артерий и устье долевых почечных артерий). Урапидил таким больным назначается в дозе 12,5 мг/ч с пошаговым увеличением скорости введения. На сегодня получены промежуточные результаты у 10 пациентов, которые свидетельствуют о том, что почечный кровоток снижается на фоне лечения нитроглицерином и не изменяется или даже несколько увеличивается при использовании урапидила (рис. 2). Влияние на центральную гемодинамику и кровоток в аорте было одинаковым. Таким образом, можно с уверенностью говорить о том, что применение урапидила безопасно у пациентов с нормальной и с нарушенной функцией почек, тогда как использование нитроглицерина у пациентов со скомпрометированной почечной функцией ограничено.

Важным преимуществом урапидила является возможность болюсного введения, и этот препарат очень перспективен для оказания скорой медицинской помощи при гипертензивных кризах. В Украине уже накоплен опыт применения урапидила специалистами скорой помощи у пациентов с гипертензивными кризами. При этом не было отмечено ни одного случая развития серьезных неблагоприятных эффектов или осложнений терапии. Таким образом, урапидил – это препарат с достаточно широкими перспективами применения в различных областях (кардиологии, анестезиологии, неврологии) и средство первого выбора во многих ситуациях при ургентном лечении гипертензивных кризов и резистентной АГ. Отсутствие негативного влияния на органы-мишени – одно из важнейших преимуществ урапидила, и об этом следует помнить при ведении пациентов с высоким риском кардиальных и церебральных поражений, а также с нарушением функции почек.

Коллектив авторов исследования с использованием урапидила при гипертензивных кризах, сотрудники отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины: врач А.А. Степура; ст. н. сотрудник, к. мед. н. Я.М. Лутай; руководитель отдела, профессор А.Н. Пархоменко; вед. н. сотрудник, д. мед. н. О.И. Иркин; зав. отделением, к. мед. н. С.П. Кушнир

Опытом применения урапидила на догоспитальном этапе у пациентов с гипертензивными кризами мы попросили поделиться **ассистента кафедры последипломного образования Украинской медицинской стоматологической академии, заведующего дистанционным кардиоцентром коммунального управления «Полтавский областной центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» Любомира Ивановича Ткача**.

Любомир Иванович, какую долю в структуре кардиологических вызовов занимают вызовы к пациентам с гипертензивными кризами в Полтавской области?

– В 2013 и 2014 гг. доля обращений в наш центр по поводу гипертензивных кризов в структуре всех кардиологических вызовов составила 28 и 27% соответственно. За этот период мы наблюдали тенденцию к увеличению количества обращений пациентов с гипертензивными кризами по сравнению с 2012 г. (12%). Вероятно, это было обусловлено политическими событиями в стране и ухудшением экономической ситуации: психоэмоциональные стрессы заняли ведущие позиции в структуре причин развития гипертензивных кризов – 37%.

Какие еще факторы становились частыми причинами развития гипертензивных кризов?

– Экспертная оценка карт вызовов показывает, что частыми причинами развития гипертонических кризов являлись эмоциональнаяи физическая нагрузка (37-31% в структуре всех причин соответственно), прекращение приема антигипертензивных препаратов (19%), злоупотребление алкоголем (18%).В 24% случаев причины развития криза не были определены. Таким образом, многие пациенты могли бы избежать возникновения гипертонического криза, если бы осознавали важность нормализации образа жизни, умеренного употребления алкоголя и были привержены к постоянному приему антигипертензивных средств.

Какие препараты используются специалистами бригад скорой медицинской помощи при лечении гипертензивных кризов?

– Топ-10 препаратов, применяемых на догоспитальном этапе для лечения гипертензивных кризов, возглавляют дибазол и магния сульфат (не являющийся гипотензивным препаратом по классификации), достаточно часто – фуросемид. Однако монотерапия в лечении гипертензивных кризов проводится только в 12% случаев, в остальных – применяют комбинации препаратов для более быстрого достижения эффекта.

Но ведь стремление к резкому снижению АД при гипертензивных кризах в большинстве случаев является ошибочной тактикой?

– Действительно, быстрое и чрезмерное снижение АД, сопряженное с нарушением тканевой перфузии, может иметь негативные последствия, особенно если это касается жизненно важных органов. При неосложненных кризах, ухудшении течения гипертонической болезни быстрое снижение АД не требуется вообще. При выборе гипотензивного препарата для лечения гипертензивного криза следует учитывать его воздействие на частоту сердечных сокращений (ЧСС), а также возможность перорального приема. Например, у пациентов с ЧСС >100 уд/мин предпочтительно использовать бета-блокаторы, при ЧСС 60-100 уд/мин – ингибиторы АПФ, если же ЧСС <60 уд/мин, то преимущества имеют блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда. В любом случае при гипертензивных кризах следует избегать неуправляемой и длительной гипотензии и тщательно продумывать выбор препарата с учетом возможных рисков.

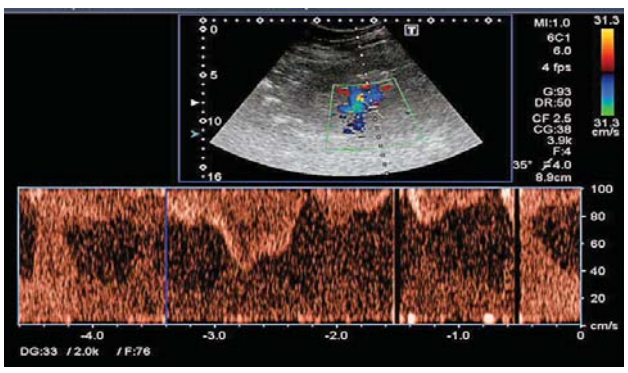
Как обеспечить «управляемую» гипотензию и плавное снижение АД у пациентов с гипертензивным кризом?

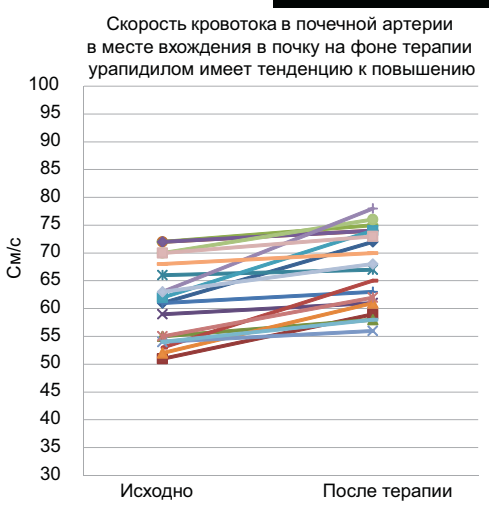
– С этой целью применяются антигипертензивные препараты короткого действия, и оптимальным выбором в таких случаях является урапидил, который обладает предсказуемым дозозависимым эффектом. Этот препарат стал доступен нам не так давно, хотя во всем мире накоплен большой опыт его применения в лечении гипертензивных кризов, и не только на догоспитальном этапе. У нас имеется опыт применения урапидила у пациентов с гипертензивными кризами на этапе оказания скорой помощи; причем почти в 500 случаях мы использовали его в монотерапии. Мы убедились, что урапидил высокоэффективен в снижении очень высокого АД (≥220/110 мм рт. ст.) и безопасен у пациентов с ОНМК. Наш опыт свидетельствует о том, что урапидил обладает быстрым, но хорошо управляемым, относительно коротким эффектом, а также низким риском развития побочных реакций. Применяя этот препарат, мы всегда уверены, что нам удастся избежать резкого снижения АД и последующей стойкой гипотензии. Это особенно важно, когда гипертензивный криз осложняется инсультом.

Для специалистов бригад скорой помощи ценным является отсутствие у урапидила влияния на ЧСС. К сожалению, достаточно распространенная ошибка при лечении гипертензивных кризов – назначение препаратов без учета значений этого показателя, что в ряде случаев может приводить к ухудшению гемодинамики. Урапидил можно назначать, не опасаясь развития негативных гемодинамических эффектов.

И еще один важный момент – применение урапидила позволяет сократить количество повторных вызовов к пациентам с гипертензивными кризами. Результаты нашего статистического анализа свидетельствуют о том, что у больных, которым назначают монотерапию урапидилом, повторные эпизоды повышения АД, требующие оказания неотложной помощи, происходят намного реже (почти в 2 раза) по сравнению с пациентами, у которых используют магния сульфат, клофелин, дибазол или антагонист кальция. Если принять во внимание стоимость каждого вызова бригады скорой медицинской помощи и стоимость госпитализаций вследствие неэффективного или неправильного лечения гипертензивных кризов, то очевидна существенная экономия финансовых средств, несмотря на более высокие ценовые характеристики урапидила. Таким образом, наши возможности в лечении гипертензивных кризов расширились, и я считаю, что нам следует более широко использовать их в повседневной практике.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***





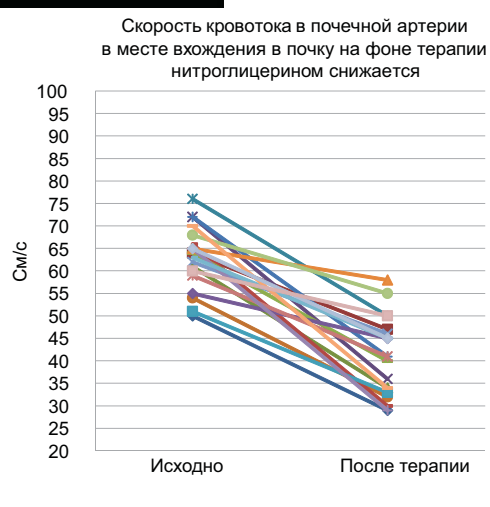


Рис. 2. Изменение кровотока в почечной артерии на фоне антигипертензивной терапии

UA/EB/0216/0001

Особенности ведения пациентов с системной красной волчанкой и коморбидными состояниями

По материалам научно-практической конференции «Современные подходы к диагностике и лечению ревматических заболеваний» (23-25 октября 2015 года, г. Киев)

Коморбидность, то есть существование или возникновение любого сопутствующего заболевания во время течения конкретной болезни, в ряде случаев определяет не только тяжесть состояния пациента, но и его прогноз. Ярким примером этого являются пациенты с системной красной волчанкой (СКВ). Особенностям ведения больных СКВ и коморбидными состояниями был посвящен доклад **ведущего специалиста отдела некоронарных заболеваний и клинической ревматологии ННЦ «Институт им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Галины Александровны Проценко**.

– На ранних стадиях течения СКВ ведущую роль играют проявления основного заболевания, являющиеся главной мишенью терапевтического воздействия, но со временем ситуация меняется: наряду с возникновением обострений и вовлечением в патологический процесс ранее интактных органов отмечаются симптомы, обусловленные сопутствующей патологией или осложнениями лекарственной терапии. Например, хроническая болезнь почек может быть исходом волчаночного нефрита, а остеопороз и сахарный диабет – следствием высокодозовой терапии глюкокортикоидами. В конечном итоге коморбидные состояния могут доминировать, что существенно затрудняет ведение больных. В связи с этим важно на самых первых этапах лечения не только нацелить пациентов с СКВ на формирование правильного образа жизни, устранение факторов риска и постоянный контроль собственного здоровья, но и правильно подобрать терапию, отдавая предпочтение препаратам с наименьшим риском развития побочных эффектов.

Сопутствующая патология при СКВ может иметь единые патогенетические механизмы или развиваться на фоне течения и лечения основного заболевания. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями и состояниями при СКВ являются инфекционные осложнения, кардиоваскулярные заболевания, интерстициальное поражение легких, хроническая болезнь почек, злокачественные образования, депрессия, фибромиалгии, эндокринная патология.

Инфекционные заболевания – частая причина госпитализации и смертности больных СКВ, и наиболее высокие показатели летальности характерны для когорты пожилых пациентов с длительным течением основного заболевания, а также для пациентов с микст-инфекцией. Склонность к развитию инфекций при СКВ – бактериальных, вирусных, грибковых и паразитарных, а также туберкулеза – обусловлена врожденными или приобретенными дефектами иммунной системы, люпус-опосредованными факторами (поражение легких, нефрит, лимфопения, патология системы комплемента и функциональный гипоспленизм) и проводимой терапией глюкокортикоидами и иммуносупрессантами. Важно помнить, что пациенты с СКВ имеют более высокий риск присоединения внутрибольничных инфекций по сравнению с пациентами с другими нозологическими формами. Кроме того, некоторые сопутствующие инфекции, особенно вирусные, могут способствовать инициации обострения или усугублению течения СКВ. При этом такие симптомы, как лихорадка, поражение кожи и слизистых оболочек, лимфоаденопатия, легочные инфильтраты, коагулопатии, необъяснимые нарушения сознания могут быть обусловлены как обострением СКВ, так и развитием инфекций. В связи с этим необходимо проявлять настороженность в отношении сопутствующих инфекционных заболеваний у пациентов с высокой активностью СКВ, особенно на фоне лечения высокими дозами иммуносупрессантов.

Отдельно следует остановиться на туберкулезе – именно этого инфекционного осложнения ревматологи опасаются чаще всего. Предрасполагающими факторами к развитию туберкулеза являются иммуносупрессивная терапия (в том числе – предшествующий прием высоких доз глюкокортикоидов), наличие туберкулезной инфекции в анамнезе, большая длительность основного заболевания и поражение почек. Терапия глюкокортикоидами может не только являться одной из причин развития туберкулезной инфекции, но и обусловливать ее стертое течение и позднюю диагностику. В настоящее время эксперты EULAR рекомендуют проводить скрининговое обследование на наличие туберкулеза у всех пациентов с СКВ, особенно перед назначением иммуносупрессивной терапии.

Помимо высокого риска возникновения инфекционных заболеваний, для пациентов с СКВ характерен более высокий по сравнению с общей популяцией риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и тромбозов различной локализации вследствие нарушения функционирования системы гемостаза. Так, согласно данным Фремингемского исследования у женщин в возрасте 44-50 лет с СКВ отмечается 50-кратное увеличение риска возникновения инфаркта миокарда по сравнению с контролем. Важным условием снижения кардиоваскулярного риска у пациентов с СКВ является устранение или снижение выраженности традиционных факторов риска (артериальной гипертензии, ожирения, дислипидемии и др.), а также факторов риска, связанных с заболеванием и проводимой терапией (активность СКВ, поражение почек, терапия глюкокортикоидами).

Частым сопутствующим заболеванием при СКВ, которому сегодня уделяется все больше внимания, является остеопороз. Отказ от инсоляции, хроническое системное воспаление, ранняя менопауза вследствие основного заболевания или терапии цитостатическими препаратами и, наконец, прием глюкокортикоидов – все эти факторы неизбежно приводят к ранней потере костной массы у больных СКВ. При этом прием глюкокортикоидов является наиболее важным фактором риска развития остеопороза и переломов. Таким образом, контроль активности СКВ, разумное использование цитостатиков и глюкокортикоидов – наиболее важные аспекты профилактики остеопоротических изменений при СКВ.

В значительной степени затрудняет ведение больных СКВ и развитие нейропсихических нарушений при СКВ, среди которых наиболее распространены тревожно-депрессивные расстройства. В современных рекомендациях EULAR по ведению больных с нейропсихическими проявлениями указывается на необходимость обязательной оценки качества жизни пациентов (опросник Lupus Qol) и пристального внимания к выявлению и коррекции специфических проявлений (депрессии, слабости, утомляемости).

Что касается сопутствующей эндокринной патологии, то наиболее актуальными для клинической практики являются сахарный диабет и поражение щитовидной железы (чаще всего – гипотиреоз). Высокие дозы глюкокортикоидов – фактор риска развития метаболического синдрома, сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе. Особенно высок риск развития сахарного диабета у больных пожилого возраста и при наличии неблагоприятного семейного анамнеза.

Побочные эффекты терапии, назначаемой при СКВ, – важная проблема, требующая дальнейшего поиска путей снижения рисков для улучшения качества жизни и прогноза больных. В то же время иммуносупрессивная терапия, в частности – назначение глюкокортикоидов – остается неотъемлемым аспектом ведения пациентов с СКВ, что обусловлено высокой эффективностью этих препаратов в снижении активности заболевания. Чаще всего в лечении СКВ применяют преднизолон и метилпреднизолон. Кроме того, в схему комплексной терапии входят иммуносупрессанты (метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид, микофенолат, циклоспорин) и аминохинолоны (гидроксихлорохин).

Глюкокортикоиды – препараты базисной терапии СКВ, и сегодня они назначаются при этом заболевании на длительный срок, в основном – пожизненно, с переходом от высоких доз (в фазу высокой активности) к поддерживающим с продолжением приема даже в период клинической ремиссии.

Новым этапом в использовании глюкокортикоидов при СКВ стало внедрение метода внутривенного введения сверхвысоких доз – «пульс-терапии», который оказался весьма эффективным у наиболее тяжелых больных. По мнению ученых, выраженные противовоспалительный и иммунорегуляторный эффекты пульс-терапии глюкокортикоидами в значительной степени обусловлены воздействием на систему цитокинов и фактор некроза опухоли, а также подавлением транскрипции генов металлопротеиназ и липокортина.

Следует отметить, что за годы применения пульс-терапии изменились подходы к ее проведению. В частности, сегодня данный вид лечения может применяться не только как «терапия отчаяния», но и как метод выбора на самых первых этапах лечения СКВ. Ударные дозы глюкокортикоидов продемонстрировали высокую эффективность не только в случаях неэффективности или невозможности использования консервативной схемы лечения, но и в ситуациях, непосредственно угрожающих жизни пациентов. Кроме того, выделены определенные категории больных (молодой возраст, быстро прогрессирующий люпус-нефрит, высокая иммунологическая активность), у которых пульс-терапия глюкокортикоидами должна использоваться в дебюте заболевания или незамедлительно при любом обострении.

«Классическая» пульс-терапия – ежедневное внутривенное введение глюкокортикоидов (чаще всего – метилпреднизолона в виде натрия сукцината) в дозе 1-2 г в течение 3 последовательных дней. Однако с целью повышения ее эффективности в ряде случаев ударные дозы метилпреднизолона могут назначаться с интервалами в несколько недель на протяжении нескольких месяцев. Используется также схема, согласно которой метилпреднизолон в дозе 500 мг вводят один раз в неделю на протяжении 6 недель с последующим переходом на дозу 250 мг и другие режимы пульс-терапии. Схемы снижения доз глюкокортикоидов базируются не на конкретных рекомендациях, а в большей степени – на комплексной оценке состояния пациентов, включающей индивидуальное течение и активность заболевания, ответ на терапию и другие критерии.

Альтернативы глюкокортикоидам в лечении СКВ на сегодня не существует, поэтому задача врача, назначающего такую терапию, – выбрать препарат с наиболее благоприятным профилем безопасности (учитывая индивидуальные риски пациента и наличие сопутствующих состояний) и оптимальную схему лечения. Ключевым моментом является обоснованное назначение высоких доз глюкокортикоидов и взвешенное принятие решения о продлении сроков пульс-терапии.

Следует помнить, что применение фторсодержащих глюкокортикоидов – дексаметазона и бетаметазона – сопряжено с выраженным подавлением функции коры надпочечников, повышением риска развития артериальной гипертензии, кушингоидного синдрома, сахарного диабета и остеопороза. Прием триамцинолона повышает риск возникновения миастении и амиотрофии. Поэтому перечисленные препараты рекомендовано применять кратковременно.

Оптимальным выбором с точки зрения соотношения эффективность/токсичность обладает метилпреднизолон. Для метилпреднизолона, обладающего улучшенной молекулярной структурой, в которой отсутствует атом фтора, характерен менее выраженный катаболический эффект по сравнению с другими глюкокортикоидами.

Применение метилпреднизолона реже вызывает атрофию мышц, кожи, развитие остеопороза. С учетом особенностей распределения, минимального минералокортикоидного действия, более слабого по сравнению с преднизолоном влияния на желудочно-кишечный тракт и центральную нервную систему метилпреднизолон считается препаратом выбора при проведении пульс-терапии. Метилпреднизолон предпочтителен у пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией, избыточной массой тела, инсулинорезистентностью, высоким риском развития язвенных поражений желудочно-кишечного тракта.

Метилпреднизолон выпускается в удобных дозировках: для перорального приема (Медрол) – в таблетках по 4, 16 и 32 мг; для внутривенного применения (Солу Медрол – метилпреднизолона сукцинат) – флаконы по 40, 125, 500 и 1000 мг и Депо-Медрол – флаконы по 40 мг.

Наличие различных дозировок позволяет индивидуализировать терапию метилпреднизолоном на старте лечения и облегчает задачу врача на этапе постепенного снижения дозы препарата.

Таким образом, СКВ – заболевание с полиорганной симптоматикой, которое требует дифференциальной диагностики и уточнения генеза имеющихся проявлений для выбора лечебной тактики. С целью выявления сопутствующих состояний необходим скрининг на момент установления диагноза, перед назначением или усилением иммуносупрессивной терапии, в процессе наблюдения за больными. Это позволит предупреждать или проводить своевременную коррекцию коморбидной патологии, а также осложнений заболевания и терапии.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

Кардиологический пациент высокого риска: особенности ведения и обеспечения приверженности к терапии

17 ноября в рамках реализации Всеукраинской междисциплинарной медицинской образовательной программы «Врач 21 столетия. Практическое применение достижений в медицине» состоялся межрегиональный научно-практический симпозиум, посвященный актуальным вопросам кардиологии и ревматологии, проблемам ведения пациентов высокого риска, формированию приверженности больных к лечению. В работе симпозиума приняли участие ведущие специалисты из Киева, Харькова, Одессы, Днепропетровска и Львова.

Особенностям течения и проблемам терапии ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с интактными или малоизмененными коронарными артериями (КА) был посвящен доклад **заведующей кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктора медицинских наук, профессора Веры Иосифовны Целуйко**.

– Среди пациентов и даже врачей распространено мнение, что ИБС всегда протекает на фоне измененных КА, а причиной стенокардии является атеросклеротическое стенозирующее поражение крупных коронарных сосудов. Однако чем шире мы используем в клинической практике коронарографию, тем чаще убеждаемся в том, что стеноз КА – не единственный механизм развития стенокардии. По данным зарубежных авторов, гемодинамически значимый стеноз КА имеют только 30% больных хронической ИБС, а острый коронарный синдром (ОКС) в 25 % случаев протекает на фоне неизмененных КА. При этом у половины пациентов с ОКС и ангиографическими признаками поражения КА стеноз КА не является гемодинамически значимым (R. Bugiardini, 2006).

По нашим данным, 70% пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) без гемодинамически значимого стеноза КА, имеют анатомические особенности КА: в 40% случаев это гипоплазия, в 20% – извитость в сочетании с гипоплазией; в 10% – наличие «мышечных мостиков» (В.И. Целуйко, Е.А. Попова и соавт., 2007). Таким образом, стеноз КА – не единственный механизм возникновения ишемии миокарда, и сегодня вопросам ведения пациентов с симптомами стенокардии, протекающей на фоне малоизмененных или интактных КА, уделяется все большее внимание. В частности, этой проблеме посвящен большой раздел в европейских рекомендациях по лечению стабильной стенокардии 2013 года.

В настоящее время выделяют следующие механизмы ишемии миокарда.

1. Стенокардия напряжения:
- фиксированный стеноз эпикардиальных артерий;
- вазоконстрикция в зоне динамического стеноза;
- микроваскулярная дисфункция;
- сочетание механизмов.

2. Стенокардия покоя – варианты вазоспазма:
- эпикардиальный – фокальный или диффузный;
- микроваскулярная дисфункция;
- сочетание указанных механизмов.

Затрагивая тему дифференциальной диагностики стенокардий, следует отметить, что вазоспазм КА может наблюдаться при интактных КА или сочетаться с их незначительным поражением. Пациенты с вазоспастической стенокардией отмечают возникновение ангинозных приступов в покое, чаще ночью и в ранние утренние часы. Как правило, такая боль купируется нитратами. Микрососудистая стенокардия обычно протекает на фоне наличия интактных коронарных сосудов. Достаточно часто встречается сочетанное поражение эпикардиальных и мелких КА, например при сахарном диабете. Основаниями для установления диагноза микроваскулярной стенокардии являются:
- наличие стенокардии напряжения;
- положительный нагрузочный тест с депрессией сегмента ST и наличием признаков гипоперфузии миокарда по данным других исследований;
- не измененные или малоизмененные КА по данным коронарографии.

Важный вопрос – существуют ли различия в лечении пациентов в зависимости от основного патогенетического механизма возникновения стенокардии? Современные рекомендации по лечению пациентов со стабильной ИБС включают как препараты, влияющие на прогноз, так и препараты, уменьшающие выраженность клинических проявлений заболевания. Согласно рекомендациям для уменьшения симптомов стабильной ИБС целесообразно назначать бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов (БКК), ивабрадин, триметазидин, ранолазин, нитраты длительного действия. С целью улучшения прогноза данной категории пациентов показаны антиагреганты, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторы (после перенесенного ИМ и при сердечной недостаточности). Однако существуют некоторые особенности в назначении медикаментозной терапии пациентам с вазоспастической стенокардией. В частности, им не рекомендовано использование ацетилсалициловой кислоты (АСК), которая может провоцировать вазоспазм. В качестве альтернативы АСК таким пациентам рекомендован клопидогрель как препарат с достаточной доказательной базой в лечении стабильной ИБС. По этой же причине при вазоспастической стенокардии следует отказаться от назначения бета-блокаторов. Рекомендован прием БКК: верапамила и дилтиазема в дозах 240-360 мг/сут или нифедипина в дозе 40-60 мг.

Что касается пациентов с микроваскулярной стенокардией, то следует помнить, что микроваскулярная дисфункция ассоциирована с повышением риска развития серьезных сердечно-сосудистых событий даже при отсутствии гемодинамически значимого стеноза КА, в связи с чем эти больные также требуют серьезного лечения, направленного на улучшение прогноза, и одним из аспектов такого лечения является статинотерапия.

Статины обладают способностью уменьшать проявления ишемии не только за счет влияния на атеросклеротическую бляшку, но и за счет влияния на воспаление, эндотелиальную функцию мелких сосудов и перфузию. Указанные плейотропные эффекты лежат в основе вазопротекторного эффекта статинов у пациентов с микроваскулярной стенокардией, и это продемонстрировано в экспериментальных и клинических исследованиях. В частности, в пилотном исследовании Western с участием пациентов с ИБС установлено, что при применении больших доз аторвастатина снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и уменьшение размеров атеромы коррелируют с нормализацией микроваскулярной функции. Согласно данным экспериментального исследования X.I. Zhao один из наиболее широко применяемых статинов – аторвастатин – обладает способностью уменьшать выраженность феномена no-reflow, размер некроза миокарда и уровень маркеров воспаления при ИМ.

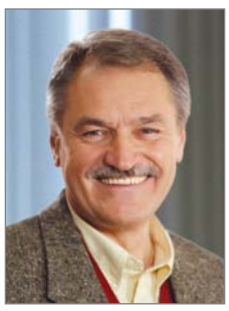
Благоприятным влиянием статинов на микроваскулярное русло объясняют эффекты, полученные в исследовании ROMA II. В этом исследовании у пациентов с запланированным перкутанным вмешательством, получающих статинотерапию, дополнительное назначение максимальных доз аторвастатина или розувастатина приводило к уменьшению объема перипроцедурального некроза миокарда, что подтверждалось снижением уровня биомаркеров.

Роль статинов в улучшении микроциркулярной функции подтверждают и данные FDA 2014 года, согласно которым среди лиц, принимающих статины, микроваскулярная стенокардия при интактных КА встречается всего в 0,45% случаев.

Для статинов и, в частности, – для аторвастатина, обладающего наибольшей доказательной базой среди всех представителей группы, накоплены также данные по применению в периоперационном периоде при вмешательствах по поводу сердечно-сосудистых и других заболеваний. Так, метаанализ 12 ретроспективных и 3 проспективных исследований, включивших суммарно 220 тыс. пациентов, показал снижение смертности на 44% при некардиальных вмешательствах и на 59% – при операциях на сосудах. Установлено также, что отмена статинов непосредственно перед вмешательствами сопровождается синдромом отмены с увеличением уровня тропонинов в крови, повышением частоты развития ИМ и кардиальной смерти (T. A. Winkel et al., 2010).

Следует признать, что группа пациентов с ИБС крайне разнообразна, в связи с чем очевидна необходимость дифференцированного подхода к их лечению с учетом того, какой механизм играет ведущую роль в возникновении ишемии миокарда и стенокардии. Однако, независимо от механизма развития заболевания, все пациенты с ИБС относятся к группе высокого риска и должны получать терапию, направленную на улучшение прогноза, в том числе – статины в высоких дозах. Принципиально важно отметить, что все крупные рандомизированные клинические исследования у пациентов с различными формами ИБС проводились с использованием оригинального аторвастатина (Липримар компании Файзер), и нельзя быть абсолютно уверенными в том, что мы получим такие же эффекты, назначая генерические препараты аторвастатина.

Убедить пациента высокого риска в необходимости длительного приема жизнеспасающих препаратов – задача не менее важная, чем назначение продуманных, индивидуализированных схем лечения, и ее выполнение возможно только при условии установления партнерских отношений между врачом и пациентом.



Вопросы формирования комплайенса к лечению у пациентов, вынужденных принимать длительные или пожизненные курсы медикаментозной терапии, были рассмотрены в докладе **заведующего кафедрой психосоматической медицины и психотерапии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, научного сотрудника Украинского НИИ социальной и судебной психиатрии и наркологии, доктора медицинских наук, профессора Олега Созонтовича Чабана**.

– Проблема невыполнения врачебных назначений пациентами является одной из наиболее серьезных и распространенных в медицинской практике. Большинство пациентов соглашаются на частичное соблюдение предписаний: 40-70% из них систематически не выполняют от 10 до 40% назначений лечащего врача. Задачей специалиста уже на первом этапе лечения является не просто установление доверительного контакта с пациентом, а построение своеобразной системы сотрудничества. Целью таких взаимоотношений в терапии является изменение отношения пациента к лечению от простого «придерживаюсь и выполняю» к «знаю, верю, убедился» и «готов сотрудничать».

Согласно данным Манфреда Пфальца в странах с высокими медицинскими стандартами в среднем выявляют 50% всех гипертоников, а достаточное лечение получают всего 25%. Из этих 25% более половины прекращают лечение в течение первого года. Ученый допускает, что причинами этого очевидного дефекта медицинского обслуживания являются структура личности гипертоников и неспособность врачей соответствовать последней. У чрезмерно адаптивных, но латентно агрессивных пациентов с артериальной гипертензией зависимость, особенно от авторитарных врачей, вызывает тревогу, вынуждающую их прекратить лечение. То есть рабочего контакта между врачом и пациентом фактически не возникает.

Однако лицами, формирующими комплайенс к лечению, являются не только врач и пациент. Это и родственники больного, и другие окружающие его люди (микро- и макросоциум), а также такие факторы, как особенности болезни, терапевтических процедур, финансовые аспекты. Чрезвычайно сложная задача стоит перед врачом, назначающим терапию длительными курсами, особенно в случаях, когда эффективность выписываемых препаратов не проявляется сиюминутно, а требует четкого соблюдения сроков и схем лечения.

Существует несколько основных принципов, позволяющих врачу доказать пациенту необходимость принимать препарат, не проявляющий быстрого и видимого эффекта:
- самому верить и знать доказательства эффективности препарата в динамике;
- сотрудничать с пациентом на перспективу, а не для кратковременной интервенции;
- использовать техники психологического влияния с целью формирования терапевтического альянса;
- сотрудничать с семьей пациента;
- работать на собственный успех и профессиональный рост;
- выделять время для мотивационных и простых бесед с пациентом.

Что же делать, если в разговоре с пациентом обнаруживается его сомнение в правильности лечебной тактики, недоверие к врачу или колебания в отношении приверженности к терапии? Существует несколько основных психологических приемов для устранения этого своеобразного конфликта:
- активно начать самому говорить на эту тему;
- выяснить, в какой момент возникло недоверие, когда пациент начал сомневаться и формировать негативное мнение о лечении (враче, процедуре, препарате);
- установить, что именно заставило больного сомневаться: возраст врача, его пол, стоимость препарата, длительность лечения;
- перенаправить к альтернативной информации;
- использовать параклинические и технические исследования в качестве доказательства;
- рассказать о перспективах, связанных с неконтролируемой и контролируемой болезнью;
- в качестве возможного аргумента – привести личный пример.

Своеобразным камнем преткновения в формировании комплайенса может стать проблемный тип личности пациента. К таким типам личности относят:

– тревожный – для такого пациента важна поддержка специалиста, поощрение; мысль, высказываемая врачом, должна выглядеть безапелляционной и единственно верной. Нельзя предлагать альтернативу, в качестве аргументов рекомендуется опираться на сведения, в которых больной недостаточно хорошо разбирается. Такого пациента нужно опекать по мере сил врача;

– ипохондрический (мнительный, чрезмерно сосредоточенный на субъективных ощущениях) – в таких случаях требуются доказательства, полученные в ходе параклинических исследований, назначение исключительно протокольных препаратов; ссылка на рекомендательные документы. Необходим авторитарный тип поведения;

– агрессивный – следует понимать, что агрессия пациента направлена не против лично врача, а против болезни. Требуется акцент не столько на информации, сколько на тоне разговора. Необходима демонстрация того, что врач вместе с пациентом борется с его болезнью;

– анозогностический (активно отрицающий болезнь) – требуется привязка проблемы пациента к значимым для него вещам. Необходимо спокойно обсуждать его перспективы с обязательным привлечением к процессу родственников больного;

– гистрионный (истерический, театральный, требующий к себе повышенного внимания) – необходима демонстрация внимания, комплименты, назначение дополнительных обследований, привлечение авторитетных специалистов, проведение консилиумов;

– эпилептоидный (характерны авторитарность, накопление негативных эмоций, взрывная раздражительность) – требуется четкая линия поведения и постоянное отстаивание своей точки зрения максимально спокойным тоном.

Формирование комплайенса к лечению – своего рода убеждение. Итак, для того, чтобы добиться успеха, необходимо воспользоваться методами психологии убеждения.

– Создайте альтернативу («сейчас препарат будем принимать пока что постоянно»).

– Создайте ситуацию принятия решения пациентом.

– Подключите эмоции, как свои, так и пациента.

– Демонстрируйте свою заинтересованность с помощью вербальных и невербальных жестов.

– Приводите доказательства на основе параклинических данных. Делегируйте им «принятие решения».

– Отсылайте пациента к альтернативным источникам информации с последующим обсуждением результатов его «находок» и формированием «общего» решения.

– Оперируйте теми данными, которые, по вашему мнению, наиболее значимы для конкретного пациента.

Подготовила ***Александра Меркулова***

ЛИПРИМАР МИРОВОЕ ПРИЗНАНИЕ

изучен в 400 клинических исследованиях у более 80 000 пациентов[14]

СИЛА

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

ЛИПРИМАР® (аторвастатин), таблетки по 10 и 20 мг по 30 или 100 таблеток в упаковке; 40 и 80 мг по 30 таблеток в упаковке.

КОРОТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА.

Показания: Пациентам без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, с наличием или отсутствием дислипидемий, но имеющим несколько факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Пациентам с сахарным диабетом 2-го типа без клинически выраженной ИБС, но с факторами риска. Пациентам с клиническими проявлениями коронарных заболеваний. Дополнение к диете для лечения больных с повышенным уровнем общего холестерина, холестерин-липопротеидов низкой плотности, аполипопротеина Б (в том числе у детей 10 – 17 лет), триглицеридов, с целью увеличения холестерин-липопротеидов высокой плотности у больных с первичной гиперхолестеринемией, комбинированной гиперлипидемией, увеличением уровня триглицеридов в сыворотке крови и у больных с первичной дисбеталипопротеидемией в случаях, когда диета не обеспечивает должного эффекта. Для снижения уровня общего холестерина и ХС-ЛПНП у больных с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией, когда диета и другие немедикаментозные способы не обеспечивают должного эффекта.**Способ применения и дозы:** Во время лечения пациентам необходимо придерживаться стандартной холестерин-снижающей диеты. Препарат назначают в дозе 10-80 мг один раз в сутки в любое время дня независимо от приема пищи. Стартовая и поддерживающая доза должны подбираться индивидуально. Через 2-4 недели после начала терапии необходимо откорректировать дозу в зависимости от уровня липопротеидов в крови пациента. Менять дозу следует с интервалом в 4 недели или больше. **Противопоказания:** гиперчувствительность, болезни печени в активной фазе, повышение уровней сывороточных трансаминаз неизвестной этиологии, беременность, лактация. **Побочное действие:** наиболее часто наблюдались миалгия, диарея, тошнота, повышение уровня ферментов печени, назофарингит, артралгия, боль в конечностях, инфекции **мочевыводящих путей**. У детей чаще всего встречались инфекционные заболевания. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** при приёме Липримара® с циклоспорином, ниацином, фибратами, эритромицином, азольными антимикотиками, колхицином возрастает риск развития миопатии. Аторвастатин метабилизируется при помощи цитохрома Р 450 3А4. Одновременное применение с ингибиторами цитохрома CYP 3A4 (эритромицин/кларитромицин, ингибиторы протеаз, дилтиазема гидрохлорид, циметидин, итраконазол, грейпфрутовый сок) может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. Применение его с индукорами цитохрома Р 450 3А4 (рифампин, эфавиренз) может снизить концентрацию аторвастатина в крови. Аторвастатин может повысить уровни дигоксина, норетиндрона и этилэстрадиола. Взаимодействий при одновременном приеме с варфарином не выявлено. Следует избегать одновременного применения аторвастатина с циклоспорином, ингибиторами протеаз ВИЧ (типранавир+ритонавир), с ингибитором протеазы вируса гепатита С (телапревир). С ингибиторами протеаз ВИЧ (лопинавир+ритонавир) применять с осторожностью и в наименьшей дозе. С кларитромицином, интраконазолом, ингибиторами протеаз ВИЧ (саквинавир+ритонавир, дарунавир+ритонавир, фосампренавир, фосампренавир+ритонавир) дозу аторвастатина не превышать 20 мг в сутки. С ингибитором протеазы ВИЧ (нелфинавир) и ингибитором протеаз вируса гепатита С (боцепревир) дозу аторвастатина не превышать 40 мг в сутки. **Особенности применения:** До начала и в период лечения необходимо контролировать показатели функции печени. В случае серьезного поражения печени с клиническими симптомами и/ или гипербилирубинемией или желтухой во время лечения препаратом Липримар немедленно прекратить лечение. Применять с осторожностью у пациентов, страдающих алкоголизмом и/или имеющих заболевания печени в анамнезе. Лечение следует прекратить при значительном повышении уровней креатинфосфокиназы (КФК), диагнозе или подозрении на миопатию, или при наличии фактора риска развития почечной недостаточности из-за рабдомиолиза. **Фармакологические свойства:** препараты, снижающие уровнень холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. **Условия отпуска:** По рецепту.

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

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

WUKLIP0214041

Липримар®
Аторвастатин кальций
Сила. Доказательство. Уверенность

Новая эра в антикоагулянтной терапии

21-22 января в г. Вене (Австрия) состоялась научная конференция Академии антикоагуляции. Ведущие эксперты из Германии, Швейцарии, Австрии, Канады и других стран сосредоточились на обсуждении накопленного опыта из реальной клинической практики относительно лечения пациентов с использованием дабигатрана и других неантагонистов витамина К оральных антикоагулянтов (НОАК). Кроме того, были затронуты вопросы о роли специфического препарата нейтрализующего действия в отношении дабигатрана для повышении безопасности последнего и соответствующем изменении парадигмы лечения. В конференции, прошедшей под названием «Замыкая круг в антикоагуляции – начало новой эры», приняли участие 389 экспертов национального, регионального и местного уровня из 17 стран Центральной и Восточной Европы, включая Украину, а также из Израиля. Событие привлекло и объединило коллег – специалистов в области антикоагулянтной терапии, в частности кардиологов, ангиологов, неврологов, терапевтов, гематологов, сосудистых хирургов, реаниматологов, пульмонологов, аритмологов и врачей общей практики.

С приветственным словом к участникам конференции обратился **Джон Эйкельбум (Канада)**. Он провел аналогию между эрами антикоагулянтной терапии и жизненным циклом программного обеспечения. В антикоагулянтной терапии версии 1.0 применялись антагонисты витамина К (АВК), такие так варфарин. Прямые ингибиторы тромбина (дабигатран) и ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан) ознаменовали «обновление» до версии 2.0. Наконец, с появлением в арсенале врачей идаруцизумаба началась новая эра антикоагулянтной терапии (версия 3.0). Идаруцизумаб (Праксбайнд, Boehringer Ingelheim) – препарат моноклональных антител, разработанный для нейтрализации эффектов дабигатрана.

Подробнее на изменении парадигмы применения НОАК с целью профилактики инсульта остановился **Георг Никениг (Германия)**. Он напомнил, что фибрилляция предсердий (ФП) остается ведущей причиной острого ишемического инсульта (ОИИ). При отсутствии антикоагулянтной терапии риск развития инсульта у пациентов с ФП составляет около 5% в год. По сравнению с больными инсультом, не имеющими ФП, инсульт у пациентов с ФП ассоциируется с более тяжелыми последствиями, такими как афазия, парез конечностей и снижение когнитивной функции. Для врачей, занимающихся ведением пациентов с ФП, главная задача заключается в снижении риска развития ишемического инсульта при минимальном риске кровотечений, при этом лучшую защиту обеспечивают оральные антикоагулянты. Профилактика ОИИ очень важна для больных, поскольку, как показало исследование Lahaye (2014), инсульт средней тяжести они приравнивают к смерти, а тяжелый инсульт считают хуже смерти.

Лечение АВК, изначально применявшимися с целью профилактики ОИИ, имеет ряд существенных ограничений. К последним относятся непредсказуемый ответ; узкое терапевтическое окно (международное нормализованное отношение – МНО – 2-3); необходимость в рутинном мониторинге коагуляции и частой коррекции дозы; медленные начало и конец действия; широкие взаимодействия с лекарственными препаратами и продуктами питания; вероятность развития резистентности.

Наиболее тяжелым геморрагическим осложнением оральной антикоагулянтной терапии является внутричерепное кровоизлияние (ВЧК). Риск ВЧК у пациентов с ФП на фоне приема варфарина близок к 1% в клинических исследованиях и реальных условиях. Прием варфарина увеличивает риск ВЧК на 200%, при этом три четверти ВЧК происходят на фоне терапевтических или субтерапевтических значений МНО. Летальность вследствие ВЧК у пациентов, получающих варфарин, достигает 60%. Применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) повышает риск ВЧК в меньшей степени по сравнению по сравнению с плацебо – на 40%, однако эффективность указанного препарата в снижении риска у пациентов с ФП ограничена (метаанализ 7 исследований). Двойная антитромбоцитарная терапия (АСК + клопидогрель) значительно уступает по эффективности оральной антикоагулянтной терапии в отношении снижения риска развития инсульта, инфаркта миокарда и сосудистой смерти у пациентов с ФП (исследование ACTIVE).

По сравнению с варфарином НОАК обладают многочисленными преимуществами:

- снижение частоты ВЧК на 30-70%;
- быстрое начало действия;
- предсказуемый и стабильный антикоагулянтный эффект;
- низкий потенциал лекарственных взаимодействий;
- низкий потенциал взаимодействий с продуктами питания;
- отсутствие необходимости в рутинном мониторинге коагуляции;
- короткий период полужизни в плазме по сравнению с варфарином.

Метаанализ исследований RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF, в которых у более чем 71 тыс. пациентов с ФП изучалось применение дабигатрана, ривароксабана, апиксабана и эдоксабана, показал, что НОАК снижают риск развития инсульта и системной эмболии на 19% (p<0,0001).

Относительно типов острых нарушений мозгового кровообращения в исследованиях III фазы все вышеуказанные НОАК по сравнению с варфарином достоверно снижали риск развития геморрагического инсульта. Однако статистически значимое снижение риска возникновения ишемического инсульта наблюдалось только при использовании дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки. Таким образом, дабигатран, назначаемый по 150 мг 2 раза в сутки, – единственный НОАК, который по сравнению с варфарином обеспечивает более эффективную защиту как от ишемического, так и от геморрагического инсульта (снижение риска на 24 и 74% соответственно).

Докладчики в ходе одного из заседаний: Джоан ван Рин, Георг Никениг, Джон Эйкельбум, Ганс-Кристоф Динер

В исследовании RE-LY дабигатран продемонстрировал благоприятный профиль эффективности и безопасности по сравнению с варфарином. Применение дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки ассоциировалось со снижением риска развития инсульта и системной эмболии на 35%, кардиоваскулярной смертности на 15%, частоты ВЧК – на 59% при одинаковой частоте больших кровотечений (риск больших гастроинтестинальных кровотечений повышался на 48%). При назначении дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сутки кардиоваскулярная смертность, частота инсульта и больших гастроинтестинальных кровотечений были такими же, как в группе варфарина, но при этом значительно снижалась частота ВЧК и всех больших кровотечений – на 70 и 20% соответственно. Впоследствии в исследовании RELY-ABLE было подтверждено, что эффективность дабигатрана, проявляющаяся в низкой частоте развития инсульта и геморрагических событий, сохраняется в течение длительного времени – до 6 лет и более.

Доклад **Ганса-Кристофа Динера (Германия)** был посвящен персонализированному подходу к профилактике инсульта, при котором на первый план выходят потребности пациента. Важность индивидуализированного ведения больных с ФП подчеркивается в руководствах Европейского общества кардиологов (ESC), Национального института здоровья и клинического мастерства Великобритании (NICE) и Американской ассоциации сердца (AHA). При выборе орального антикоагулянта и его дозы необходимо учитывать риск развития инсульта и геморрагических осложнений; образ жизни и клинические характеристики пациента, в том числе коморбидность; прием сопутствующих препаратов; долгосрочные эффективность и безопасность. Правильно подобранная терапия обеспечивает оптимальный исход – предотвращение ишемических и геморрагических инсультов при максимальной безопасности лечения.

Персонализированный подход к ведению пациентов доктор Клаус проиллюстрировал двумя клиническими примерами.

Клаус, 72 года, страдает персистирующей неклапанной ФП и диабетом. На фоне терапии АВК (МНО в терапевтическом диапазоне – 55% времени) перенес ишемический инсульт. Во время беседы с пациентом выяснилось, что больше всего он опасается повторного инсульта.

Мария, 67 лет, имеет умеренную почечную недостаточность, направлена к кардиологу по поводу приступов сердцебиения. Диагностирована ФП неклапанного генеза, рекомендована пероральная антикоагулянтная терапия. Мария хочет быть уверенной, что принимаемый ею препарат для профилактики инсульта безопасный, «что ему можно доверять».

Почему обоим пациентам можно назначить дабигатран как препарат выбора?

Прежде всего, независимо от характеристик пациента, лечение должно быть высокоэффективным в профилактике инсульта и иметь благоприятный профиль безопасности, подтвержденный в клинических исследованиях и в реальной клинической практике.

Относительно эффективности в клинических исследованиях НОАК наблюдалась низкая частота ишемического инсульта. Тем не менее только дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки обеспечивал статистически значимое снижение риска на 24% по сравнению с варфарином. Субанализ исследования RE-LY показал, что преимущества дабигатрана – снижение риска развития инсульта и тяжелых кровотечений – сохраняются у пациентов с сахарным диабетом и соответствуют таковым в общей популяции исследования.

В исследовании RE-LY возраст 60% участников составил <75 лет. У таких больных дабигатран, назначаемый по 150 мг 2 раза в сутки, снижал риск развития инсульта/системной эмболии на 37%, кардиоваскулярную смертность – на 28%, частоту больших кровотечений – на 30%, частоту ВЧК – на 57% по сравнению

с варфарином. При этом частота больших гастроинтестинальных кровотечений была сопоставимой.

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2012) при назначении любого НОАК необходимо оценить почечную функцию (клиренс креатинина – КК) у пациентов исходно, а затем с периодичностью 1 раз в год. У больных с умеренной почечной дисфункцией КК необходимо оценивать чаще – 2-3 раза в год. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК <30 мл/мин) применение НОАК ограничено (дабигатран не применяется при КК <30 мл/мин; ривароксабан и апиксабан – при КК <15 мл/мин).

В исследовании RE-LY был продемонстрирован благоприятный профиль эффективности и безопасности дабигатрана у пациентов с умеренной почечной дисфункцией. Субанализ, включивший больных с КК 30-50 мл/мин, показал снижение риска развития инсульта и системной эмболии на фоне приема препарата на 44% по сравнению с применением варфарина без увеличения частоты больших кровотечений. Дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки обеспечивал эффективность профилактики и частоту кровотечений, сопоставимые с таковыми при использовании варфарина. Таким образом, у пациентов с умеренной почечной дисфункцией (КК 30-50 мл/мин) назначение дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки обеспечивает оптимальную защиту от инсульта и системной эмболии, но препарат может применяться и в дозе 110 мг 2 раза в сутки.

Как показал post-hoc анализ исследования RE-LY, использование дабигатрана в обеих дозах ассоциировалось с достоверным замедлением снижения почечной функции по сравнению с применением варфарина за 30 мес ($p<0,0002$ и $p<0,008$ для 150 и 110 мг соответственно).

Таким образом, назначение дабигатрана отвечает различным приоритетам лечения Клауса и Марии. Клаусу, который «боится повторного инсульта», рекомендуется дабигатран в дозе 150 мг с учетом значительного снижения риска развития ишемического инсульта по сравнению с применением варфарина в исследовании RE-LY и в реальной клинической практике. Марии, для которой важны безопасность лечения и доверие к препарату, можно назначать любую из двух доз дабигатрана (110 или 150 мг 2 раза в сутки), основываясь на результатах крупнейшего клинического исследования и подтвержденной долгосрочной безопасности в рутинной практике.

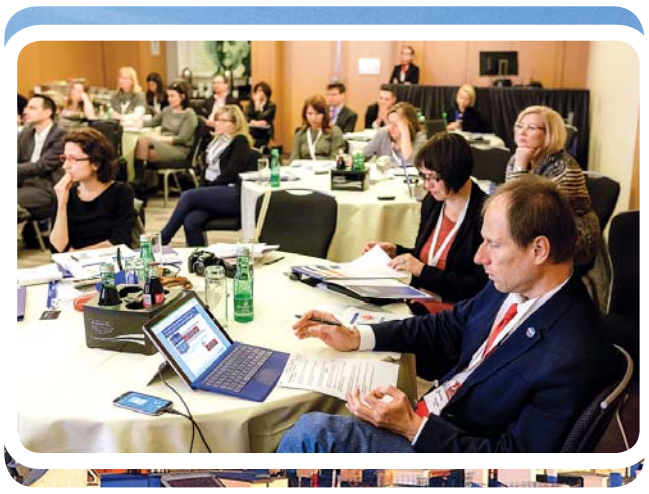
О проблеме ведения острых ситуаций у пациентов, получающих НОАК, рассказал **Аристоменис Экзадактилос (Швейцария)**. Больные с ФП, находящиеся на антикоагулянтной терапии НОАК, подвержены таким же опасностям реальной жизни, как и все остальные люди. В исследовании RE-LY, включившем 18 113 пациентов, было проведено 359 неотложных хирургических или интервенционных вмешательств (ежегодная частота 1%); в исследовании ARISTOTLE такие вмешательства выполнялись с частотой 0,8% в год. В клинических исследованиях НОАК демонстрировали благоприятный профиль безопасности по сравнению с варфарином, в частности, их применение ассоциировалось со сниженной частотой больших кровотечений, опасных для жизни кровотечений и ВЧК. Низкая частота больших кровотечений, наблюдавшаяся в исследовании RE-LY с дабигатраном, была подтверждена в реальной клинической практике по данным анализа FDA/ Medicare. Даже в случае развития кровотечения назначение дабигатрана ассоциировалось с достоверно более низкой 30-дневной летальностью по сравнению с варфарином, и это в отсутствие специфического нейтрализующего агента.

Многим пациентам, получающим НОАК, требуется временное прекращение терапии для проведения операции или другой подобной процедуры. Например, в исследованиях RE-LY и ROCKET-AF по крайней мере один раз на протяжении 2 лет наблюдения лечение было приостановлено у 25 и 33% больных соответственно.

В исследовании RE-LY временная отмена дабигатрана перед ургентными процедурами не приводила к повышению частоты ишемического инсульта и системной эмболии, при этом наблюдалась тенденция к более низкой частоте больших кровотечений по сравнению с применением варфарина.

Врач, занимающийся ведением пациентов, получающих оральные антикоагулянты, должен иметь план действий на случай развития геморрагических осложнений (спонтанных или связанных с травмой). Рекомендуется, чтобы такими больными занималась мультидисциплинарная команда, включающая кардиолога, гемостазиолога и врача скорой помощи.

При развитии кровотечения или подозрении на него в первую очередь необходимо выяснить, принимает ли пациент оральные антикоагулянты, и если принимает, то какой препарат, в какой дозе, а также время последнего приема. Большое значение также могут иметь другие препараты, которые получает пациент, и наличие у него сопутствующих заболеваний. В случае приема любых НОАК принципиально важно оценить почечную функцию и провести коагуляционные тесты. Состояние коагуляции у пациентов, которые получали антагонисты фактора Xa (ривароксабан, апиксабан или эдоксабан), можно количественно оценить только с помощью специфических тестов на анти-FXa. Если использовался дабигатран, коагуляционный статус можно оценить количественно путем определения тромбинового времени (ТВ), разведенного ТВ и времени образования сгустка в тесте с эканином, а также качественно по активированному частичному тромбопластиновому времени.



В отсутствие специфических нейтрализующих агентов пациентам, у которых развилось кровотечение на фоне терапии НОАК, показана поддерживающая терапия:

- снижение экспозиции препарата: отсрочивание приема следующей дозы или отмена НОАК; отмена антитромбоцитарной терапии, если она проводилась; назначение активированного угля перорально; гемодиализ (только для дабигатрана);
- поддержка кровообращения: инфузионная терапия, нормализация гемодинамики, переливание эритроцитарной массы, кислород;
- улучшение гемостаза: компрессия доступного источника кровотечения; назначение антифибринолитиков и десмопрессина; переливание тромбоцитарной массы; переливание свежезамороженной плазмы (при дилюционной коагулопатии); койлинг или регионарная эмболизация; хирургическое или эндоскопическое вмешательство; введение катехоламина.

Активированный уголь может назначаться в случае, если пациент недавно принял любой НОАК (когда с момента приема последней дозы прошло не более 1-3 ч). В исследованиях in vitro было установлено, что >99,99% дабигатрана успешно адсорбируется активированным углем при условии раннего приема. Стандартная доза активированного угля составляет 25-60 г или 1-2 г/кг каждые 2-6 ч при необходимости.

Благодаря низкому связыванию с белками плазмы (около 30%) и высокой водорастворимости дабигатран может быть выведен с помощью диализа. Клиренс дабигатрана посредством гемодиализа может быть особенно полезным у пациентов с почечной недостаточностью, жизнеугрожающим кровотечением или высоким риском рецидивного кровотечения. На сегодня накоплен клинический опыт успешной элиминации дабигатрана с помощью гемодиализа.

В некоторых протоколах по ведению пациентов с кровотечениями на фоне применения НОАК упоминается транексамовая кислота – антифибринолитический агент, ингибирующий действие плазмина. Препарат вводится внутривенно в дозе 1 г или 10 мг/кг либо назначается перорально по 25 мг/кг. Тем не менее клинические данные о применении транексамовой кислоты в указанной клинической ситуации ограничены.

В качестве мультимодального подхода к ведению пациентов с кровотечениями возможно использование свежезамороженной плазмы, однако такая тактика связана со значительными ограничениями. К последним относятся риск внутрисосудистой перегрузки объемом и развития сердечной недостаточности; невозможность быстрого назначения и небольшая продолжительность действия, а также существенная вариабельность содержания витамин К-зависимых факторов коагуляции.

Ограниченная эффективность вышеуказанных методов поддерживающей терапии диктует необходимость создания препаратов – специфических нейтрализаторов НОАК. Идеальный нейтрализующий агент должен обладать следующими свойствами: отсутствие прокоагулянтного эффекта; специфичность в отношении НОАК; легкость в использовании; быстро проявляющийся, предсказуемый и продолжительный эффект. Всем этим критериям в полной мере отвечает идаруцизумаб – препарат моноклональных антител, нейтрализующий действие дабигатрана.

Подробнее об исследовании, посвященном изучению идаруцизумаба, рассказал **Курт Хубер (Австрия)**. В продолжающееся многоцентровое проспективное когортное исследование RE-VERSE AD планируется включить 300 пациентов из более чем 400 клинических центров 38 стран. Участники (пациенты в возрасте 18 лет и старше, получающие дабигатран) разделены на две группы. В группу А включают больных с явным неконтролированным или угрожающим жизни кровотечением, которым, по мнению лечащего врача, требуется назначение специфического нейтрализующего агента. Группу В составляют пациенты, нуждающиеся в хирургическом или другом инвазивном вмешательстве, которое нельзя отложить по крайней мере на 8 ч и при котором необходим нормальный гемостаз. Эти критерии отражают популяцию пациентов в реальной клинической практике, у которых может использоваться идаруцизумаб.

По состоянию на начало 2016 г. в группы А и В включили 51 и 39 пациентов соответственно. Из 51 больного группы А 16 на момент включения были гемодинамически нестабильными с продолжающимся кровотечением. В группу В включали даже больных с очень неблагоприятным прогнозом – с расслоением аорты, перитонитом и т.п.

Пациенты получили идаруцизумаб 5 г внутривенно за 2 болюса по 50 мл, в каждом из которых содержалось 2,5 г препарата, с перерывом не более 15 мин. Было рассчитано, что эта доза полностью нейтрализует антикоагулянтное действие дабигатрана – на уровне 99% перцентиля уровней дабигатрана, регистрировавшихся у пациентов в исследовании RE-LY.

Уже после введения первого болюса разведенное ТВ возвращалось в нормальный диапазон. Восстановление коагуляции было полным у всех больных (за исключением 1 пациента) и продолжалось в течение 12 ч у 90% пациентов группы А и у 81% больных группы В. В группе А среднее время остановки кровотечения составило <12 ч; в группе В нормальный интраоперационный гемостаз был достигнут у 92% больных.

Идаруцизумаб хорошо переносился, случаев гиперчувствительности не отмечено. Признаки протромботического или иммунного действия отсутствовали.

Таким образом, промежуточные результаты исследования RE-VERSE AD показали, что идаруцизумаб позволяет безопасно и очень быстро, в течение нескольких минут, нейтрализовать действие дабигатрана. Практически у всех пациентов этот эффект является полным и стабильным.

В настоящее время идаруцизумаб зарегистрирован в США и других странах для назначения пациентам, находящимся на терапии дабигатраном, в случаях, когда требуется нейтрализация антикоагулянтного эффекта дабигатрана при угрожающих жизни кровотечениях или проведении ургентных хирургических вмешательств. Препарат поставляется в готовых для введения флаконах (2,5 мг/50 мл) и назначается в фиксированной дозе 5 мг. При условии клинической стабилизации состояния и достижения адекватного гемостаза лечение дабигатраном может быть возобновлено уже через 24 ч после введения идаруцизумаба. Любые другие антитромботические препараты (например, гепарин) могут назначаться независимо от введения идаруцизумаба.

Таким образом, после одобрения идаруцизумаба дабигатран является единственным НОАК, имеющим специфический нейтрализующий агент. Теперь пациентам можно назначать НОАК, имея возможность отменить его действие в течение нескольких минут.

Подготовил ***Алексей Терещенко***

Спіронолактон у сучасній кардіологічній практиці: відомі та нові факти

Антагоністи альдостерону близько 50 років широко використовують у лікуванні хронічної серцевої недостатності (ХСН). Перший представник цієї групи – спіронолактон почали застосовувати в нашій країні у 70-х роках минулого століття в терапії тяжкої ХСН та резистентного набрякового синдрому як особливий діуретичний засіб, що має здатність затримувати в організмі калій. Але з часом роль та місце антагоністів альдостерону, зокрема спіронолактону, в лікуванні ХСН змінилися.

Із проханням розповісти про сучасні погляди щодо місця спіронолактону в терапії пацієнтів з ХСН та визначити нові перспективні сфери застосування цього препарату ми звернулися до **завідувача кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, доктора медичних наук, професора Олега Йосиповича Жарінова**.

? Із чим була пов'язана зміна поглядів щодо ролі препаратів групи антагоністів альдостерону в лікуванні ХСН?

– Це було зумовлено розвитком концепції нейрогуморальної блокади в терапії СН. Підгрунтя для формування нового погляду на роль антагоністів альдостерону заклали результати першого вдалого клінічного рандомізованого дослідження в галузі лікування ХСН – CONSENSUS. Це одне з тих досліджень, які ми називаємо класичними і які сприяли радикальній зміні підходів до терапії ХСН. Дослідження CONSENSUS, у якому було продемонстровано сприятливий вплив інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) еналаприлу на прогноз виживання пацієнтів з ХСН, ознаменувало загалом домінування нейрогуморальної концепції патогенезу цього захворювання. Важливим вторинним результатом дослідження, який вплинув на подальшу еволюцію терапевтичних підходів, стала виявлена залежність рівня смертності хворих з ХСН від підвищення рівня альдостерону. З часом було з'ясовано значення активації окремих компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) для формування клінічних проявів і прогнозу виживання пацієнтів з ХСН. Подальший шлях ІАПФ як наріжного каменю в лікуванні СН був досить вдалим, але, з іншого боку, було доведено наявність певних обмежень терапії ІАПФ щодо блокади ефектів ангіотензину II й альдостерону.

Очевидно, блокада АПФ зумовлює активацію альтернативних шляхів утворення ангіотензину II, «вислизання» альдостерону і виникнення гіперальдостеронемії. Гіперальдостеронемія, у свою чергу, має низку несприятливих наслідків, важливих для прогресування СН: зниження вмісту магнію та калію в крові, посилення фіброзоутворення і формування передумов для розвитку різноманітних порушень серцевого ритму. Крім того, внаслідок гіперальдостеронемії підвищується концентрація натрію в крові, що призводить до виникнення набрякового синдрому. Гіперальдостеронемія безпосередньо зумовлює прогресування ремоделювання серця, розвиток гіпертрофії, дисфункції лівого шлуночка (ЛШ). На тлі гіперальдостеронемії спостерігається зменшення еластичності артерій, виникнення ендотеліальної дисфункції, які спричиняють розвиток ішемії міокарда.

Використання засобу, який впливає на утворення альдостерону та його ефекти, може мати низку позитивних ефектів, корисних для пацієнтів з СН. Тому в середині 1990-х років було проведено велике дослідження RALES, у якому оцінено ефект спіронолактону як базисного засобу лікування ХСН III-IV функціонального класу (ФК) за NYHA. У цьому дослідженні спіронолактон застосовували не у високих дозах (100-150 мг/добу), як при лікуванні рефрактерного набрякового синдрому, а в значно нижчих. Середня доза спіронолактону в дослідженні RALES становила 26 мг/добу, що дало змогу обмежити діуретичний ефект препарату без втрати нейрогуморальної дії та антиаритмічного ефекту, зумовленого, в тому числі, затримкою калію.

Власне, ці дуже важливі й переконливі дані серйозно вплинули на стандарти лікування СН, і сьогодні всім пацієнтам із симптомами СН і фракцією викиду (ФВ) <35% поряд із терапією ІАПФ та бета-блокаторами (ББ) рекомендовано прийом антагоністів альдостерону як засобів, що сприяють зниженню ризику смерті і госпіталізації з приводу СН. Поєднання нейрогуморальних модуляторів із доведеною ефективністю в лікуванні ХСН є найбільш реальним шляхом профілактики декомпенсації кровообігу, покращення якості життя пацієнтів і зменшення загальних витрат на лікування цього захворювання. Доречно згадати також про можливість використання селективного антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів еплеренону, успішно випробуваного останнім часом у пацієнтів з СН різних ФК і зниженою ФВ ЛШ, а також з післяінфарктною СН і/або систолічною дисфункцією міокарда.

? Чи існує ризик взаємодії спіронолактону з іншими нейрогуморальними модуляторами при їх одночасному використанні?

– Спіронолактон не взаємодіє з іншими блокаторами нейрогуморальної системи, і його ефекти не залежать від фонового лікування ІАПФ та ББ, на відміну від блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА). Для останніх можливість несприятливої взаємодії з ІАПФ і ББ (при одночасному використанні ІАПФ) є встановленою, що обмежує застосування БРА в лікуванні ХСН.

? Згідно із сучасними рекомендаціями з лікування ХСН нейрогуморальні модулятори призначаються в такій послідовності: ІАПФ, ББ, і, як третій крок, – антагоністи альдостерону. Чи завжди доцільно зберігати цю послідовність у клінічній практиці?

– Дійсно, формально антагоністи альдостерону рекомендовані як третій компонент у лікуванні ХСН. Але в реальній практиці препарати цієї групи призначаються на початку лікування, одразу після ІАПФ. Гадаю, що в більшості випадків пацієнтам із набряковим синдромом чи вологими хрипами в легенях і зниженою ФВ ЛШ за відсутності вираженої ниркової недостатності антагоністи альдостерону можна призначати з першого дня лікування як засоби, що впливають на клінічні симптоми та прогноз хвороби. ББ, як правило, використовують після стабілізації стану пацієнтів. Це поки що не відображено в офіційних документах, хоча вказана послідовність призначення нейрогуморальних модуляторів найчастіше відповідає реальній клінічній практиці. Напевно, існуюча невідповідність із стандартами пов'язана з тим, у якому порядку зазначені групи препаратів з'являлися в рекомендаціях з лікування ХСН. Антагоністи альдостерону були включені до стандартів ведення пацієнтів з ХСН дещо пізніше, ніж ББ, хоча в дослідженні RALES абсолютна більшість хворих не отримували ББ.

? Чи є сенс використовувати спіронолактон у знижених дозах (<25 мг/добу) у особливих категорій пацієнтів, і в яких випадках слід відмовитися від призначення цього препарату?

– Інколи пацієнтам похилого віку чи тим, хто має порушення функції нирок, ми призначаємо спіронолактон у дозі 12,5 мг. Навіть у цій низькій дозі він забезпечує додатковий вплив на нейрогуморальну систему. Єдиною серйозною причиною для відмови від використання спіронолактону при ХСН зі зниженою ФВ ЛШ є наявність вираженої ниркової недостатності. Побічні ефекти спіронолактону пов'язані з впливом на гормональну систему – іноді у чоловіків виникає гінекомастія. Однак частота цього небажаного явища у клінічній практиці не настільки висока, щоб відмовлятися від застосування спіронолактону, крім того, цей препарат є доступним для більшості пацієнтів у вигляді якісних європейських генериків.

? Чи досліджували ефекти спіронолактону в лікуванні ХСН зі збереженою ФВ?

– Ефекти спіронолактону в лікуванні пацієнтів з діастолічною ХСН оцінювали в міжнародному дослідженні TOPCAT. Цікаво, що це дослідження прямо не спонсорувалося фармацевтичними компаніями і ставило за мету пошук шляхів оптимізації лікування хворих із діастолічною СН. Загалом у зазначеному дослідженні продемонстровано дуже суперечливі результати. Формально у групі спіронолактону не було показано статистично значущого впливу на прогноз виживання пацієнтів. Але аналіз даних, отриманих у клінічних центрах різних країн, дозволив виявити відмінності в результатах. Наприклад, у деяких країнах (наприклад, у США) лікування спіронолактоном сприяло покращенню виживання хворих, тоді як в інших (Росія) цей ефект не спостерігався. Виявилося, що позитивний вплив спіронолактону на прогноз виживання зареєстровано в тих регіонах, у яких включили більшу кількість пацієнтів з тяжкою діастолічною СН.

Висновок, який ми можемо зробити на основі цих результатів, полягає в тому, що підстав для використання спіронолактону як рутинного засобу лікування хворих із діастолічною СН поки що немає. Але, з іншого боку, ми розуміємо, що у багатьох пацієнтів, особливо з вираженим набряковим синдромом або резистентною артеріальною гіпертензією (РАГ), спіронолактон є кращим вибором, ніж альтернативні засоби, принаймні це стосується антигіпертензивних препаратів. Тим більше, що недавно отримано дані, які свідчать про наявність у спіронолактону певних переваг у лікуванні РАГ.

? У якому дослідженні було отримано дані щодо переваг спіронолактону в лікуванні пацієнтів з РАГ?

– На конгресі Європейського товариства кардіологів у м. Лондоні у 2015 р. було оприлюднено дані клінічного плацебо-контрольованого дослідження PATHWAY-2, у якому оцінювали ефективність різних засобів у лікуванні РАГ. У сучасній клінічній практиці РАГ діагностують, якщо не вдається досягти цільових значень артеріального тиску (АТ) на тлі терапії трьома антигіпертензивними засобами, один із яких – діуретик. Як правило, два інші препарати – це блокатор РААС і антагоніст кальцію, якщо немає спеціальних показань для призначення ББ.

У дослідженні PATHWAY-2 порівнювали антигіпертензивний ефект трьох препаратів: спіронолактону, альфа-блокатора доксазозину та ББ бісопрололу. Встановлено, що прийом спіронолактону забезпечував на 8,7 мм рт. ст. більше зниження АТ порівняно з плацебо, тоді як бісопрололу – на 4,5 мм рт. ст., а доксазозину – на 4,03 мм рт. ст.

Питання щодо факторів, які зумовили переваги спіронолактону в лікуванні РАГ, є дуже важливим. Очевидно, до них належать діуретичний ефект спіронолактону і його нейрогуморальний вплив, що пов'язано з усуненням вторинного гіперальдостеронізму у цієї категорії хворих.

До речі, спіронолактон може бути ефективним також при первинному гіперальдостеронізмі (синдромі Кона). За наявності доказів або серйозних підстав підозрювати первинний гіперальдостеронізм спіронолактон є засобом патогенетичної терапії першого вибору.

? Чи були отримані інші цікаві дані, які свідчать про наявність потенційних сфер використання спіронолактону?

– В одному з новітніх досліджень спіронолактон став об'єктом вивчення у лікуванні інфаркту міокарда (ІМ). З метою оцінки впливу спіронолактону на перебіг ІМ у Франції було проведено дослідження ALBATROSS (2015) за участю пацієнтів з ІМ з підйомом та без підйому сегмента ST. Цим хворим спіронолактон або плацебо призначали в перші 72 год після появи симптомів як доповнення до стандартної терапії.

Згідно з отриманими даними спіронолактон не продемонстрував достовірного впливу на сумарний результат лікування у загальній популяції дослідження. Але в підгрупі пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST, які становили більшість (75%), спостерігалося зниження ризику смертності на тлі додаткової терапії спіронолактоном. На думку авторів дослідження, ці результати слід розглядати як обнадійливі хоча б з огляду на те, що у пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST існує висока ймовірність розвитку СН. Проте для того, щоб ставити питання щодо включення нової групи препаратів до стандартів лікування ІМ, необхідно отримати позитивні результати в спеціально спланованому дослідженні.

Таким чином, група антагоністів альдостерону сьогодні привернула до себе увагу завдяки новим даним, які в майбутньому, можливо, будуть використані в клінічній практиці. Спіронолактон – перший представник цієї групи, який протягом багатьох років застосовується у світі, – сьогодні зберігає свої позиції в сучасних терапевтичних стандартах як універсальний ефективний засіб лікування систолічної ХСН. Нові дані, отримані для спіронолактону, свідчать про те, що для цього «старого» препарату можуть з'явитися інші перспективні сфери використання в кардіології.

Підготувала ***Наталя Очеретяна***

4-05-СПИ-РЕЦ- 0216

Профилактика и лечение сердечной недостаточности: возможности терапии и новые хирургические технологии

3 декабря 2015 г. в Институте сердца МЗ Украины состоялась научно-практическая конференция «Кардиомиопатии и сердечная недостаточность», организованная Украинской ассоциацией специалистов по сердечной недостаточности и Всеукраинской ассоциацией специалистов по аритмологии и электрофизиологии сердца. Ведущие отечественные кардиологи и кардиохирурги обсуждали различные клинические аспекты проблемы сердечной недостаточности (СН), современные возможности ее лечения и профилактики.

Генеральный директор ГУ «Институт сердца МЗ Украины», член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Борис Михайлович Тодуров обратил внимание на существенное недоиспользование хирургических ресурсов помощи пациентам с острым коронарным синдромом и хронической ишемической болезнью сердца (ИБС), которые занимают значительную долю в структуре причин развития СН. Например, при ежегодной потребности около 25 тыс. операций аортокоронарного шунтирования всеми кардиохирургическими центрами Украины выполняется только 2,5 тыс. Как важный посыл кардиологам прозвучала мысль о том, что эффективной профилактикой ишемической кардиомиопатии (КМП) и развития СН у пациентов с ИБС является своевременное направление на эндоваскулярное или хирургическое лечение – стентирование или шунтирование коронарных артерий. Кальцинированная бляшка, которая вызывает критический стеноз артерии, уже не отреагирует на медикаментозное лечение, а вовремя выполненная реваскуляризация миокарда улучшает качество жизни и предотвращает ремоделирование сердца, которое приводит к СН. К сожалению, как отметил докладчик, кардиологи часто склонны оттягивать момент направления на хирургический этап помощи и даже не рекомендуют своим пациентам обращаться к кардиохирургам. Ответным аргументом является тот факт, что в настоящее время операционные риски удалось минимизировать благодаря новым методам диагностики. Так, современный критерий операбельности при постинфарктной КМП – это процент жизнеспособного миокарда по результатам сцинтиграфии. Метод имеет высокую прогностическую ценность: позволяет точно оценивать соотношение польза/риск. Если доля жизнеспособного миокарда составляет более 25%, то, несмотря на низкую фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и выраженную кардиомегалию, такого пациента можно оперировать. Восстановление кровоснабжения гибернированного миокарда путем шунтирования коронарного русла улучшит качество жизни при минимальном операционном риске. Если же процент жизнеспособного миокарда <25%, то даже при ФВ >35% риск превышает потенциальную пользу операции.

Методом выбора для продления жизни больных с декомпенсированной СН в развитых странах является трансплантация сердца. В США ежегодно выполняется около 2 тыс. таких операций. Анализ причин постановки на лист ожидания в клинике Института сердца демонстрирует, что в основном это дилатационная КМП – ДКМП (55%) и ИБС (35%), реже – врожденные пороки и другие причины. Существует три варианта моста к трансплантации: 1) медикаментозная инотропная поддержка (кратковременно, так как к препаратам быстро развивается толерантность); 2) механические устройства поддержки кровообращения; 3) различные методы вмешательств, направленные на компенсацию несостоятельности клапанного аппарата сердца. В настоящее время успешно применяются хирургические способы коррекции трех основных макроморфологических изменений сердца, которые служат главными причинами декомпенсации кровообращения – дилатации полостей, недостаточности митрального и аортального клапанов. Такие операции позволяют не только дождаться донорского сердца с приемлемым качеством жизни, но и выполняются как альтернатива трансплантации у пациентов с противопоказаниями или в странах, где пересадка органов невозможна. К таковым пока относится и Украина в связи с отсутствием соответствующего закона. При этом технологический уровень некоторых украинских клиник и квалификация хирургов позволяют выполнять трансплантации сердца.

В связи с высокой стоимостью механических устройств поддержки кровообращения (искусственные желудочки и искусственное сердце) и отсутствием возможности пересадки органов различные методы хирургической коррекции остаются единственной надеждой для украинских пациентов с ДКМП и терминальными стадиями СН. В частности, это сегментарная резекция ЛЖ, известная как операция Батисты (в модификации кардиохирургов Института сердца). Суть вмешательства сводится к уменьшению объема ЛЖ для облегчения насосной работы миокарда. Вместе с объем-редуцирующей операцией обычно выполняется пластика клапанов сердца для коррекции митральной и трикуспидальной недостаточности, что дополнительно повышает сердечный выброс, уменьшает легочную гипертензию и способствует временной редукции симптомов СН.

У 7-8% больных с ДКМП дополнительной причиной снижения насосной функции сердца является блокада левой ножки пучка Гиса. Таким пациентам показана имплантация трехкамерного кардиостимулятора, который синхронизирует сокращение желудочков. Но высокая стоимость устройства ограничивает их применение в Украине. При расчетной необходимости 18 тыс. имплантаций кардиостимуляторов выполняется меньше 4 тыс.

Таким образом, в настоящее время потребность в разы превышает количество выполняемых операций, что докладчик охарактеризовал как «хирургическую задолженность». При этом в Украине достаточно квалифицированных специалистов и кардиохирургических центров для оказания помощи в требуемых объемах. Проблема заключается в том, что большинство пациентов так и не поступают на хирургический этап из-за недостаточной информированности, и в этом кроется большой потенциал оптимизации помощи и снижения смертности от СН.

Руководитель отдела гипертонической болезни ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Евгения Петровна Свищенко прочла содержательную лекцию по гипертензивному сердцу. В лекции были детально рассмотрены механизмы ремоделирования камер сердца, пути формирования концентрической и эксцентрической гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ). ГЛЖ – это компенсаторная реакция в ответ на повышение артериального давления (АД) или увеличение объема крови. При концентрической ГЛЖ в кардиомиоцитах активируются анаболические процессы, и они увеличиваются в объеме для увеличения силы сокращения, чтобы противодействовать повышенному АД. При эксцентрической ГЛЖ кардиомиоциты удлиняются, растягивая камеры сердца, чтобы принять увеличенный объем крови (объем-зависимая артериальная гипертензия – АГ, например при ожирении). В патологических изменениях миокарда при ГЛЖ, помимо увеличения размеров кардиомиоцитов, важную роль играет повышенный синтез коллагена, интерстициальный и периваскулярный фиброз. Он делает стенки желудочка жесткими, что обусловливает нарушение диастолического наполнения (диастолическую дисфункцию).

В 2014 г. в дополнение к классической классификации ГЛЖ было предложено делить каждую из форм (концентрическую и эксцентрическую) на варианты с или без дилатации ЛЖ. Новая классификация на 4 типа ГЛЖ имеет прямое отношение к оценке прогноза. Установлено, что лучшие показатели пятилетней выживаемости имеют пациенты с нормальной массой миокарда ЛЖ и эксцентрической ГЛЖ без дилатации, а худший прогноз отмечался у больных с концентрическим дилатированным типом ГЛЖ (C.N. Bang et al., 2014).

Профессор Е.П. Свищенко напомнила пороговые характеристики миокарда для диагностики ГЛЖ, которые предложены Европейским обществом гипертензии, Американским и Европейским обществами эхокардиографии:

– толщина межжелудочковой перегородки >0,9 см у женщин и >1,0 см у мужчин;

– индекс массы миокарда ЛЖ >95 г/м^2 у женщин и >115 г/м^2 у мужчин.

Этапы развития и прогрессирования гипертензивного сердца:

1) ранняя стадия – структура и функции сердца нормальные, но диастолическая дисфункция имеет место у каждого третьего пациента со стабильной АГ (повышенное АД само по себе нарушает наполнение ЛЖ);

2) развитие гипертрофии ЛЖ;

3) дисфункция ЛЖ без клинически очевидной СН (систолическая или диастолическая);

4) клинически выраженная СН (систолическая или диастолическая).

Механизмы развития СН зависят от типа ГЛЖ. СН с сохраненной ФВ (диастолическая СН) – это СН, обусловленная снижением ударного объема сердца вследствие недостаточного наполнения одного или обоих желудочков в диастолу. Диастолическая СН может быть диагностирована у пациентов с нормальными ФВ и конечным диастолическим объемом (КДО) при наличии концентрической ГЛЖ, в то время как систолическая СН характеризуется сниженной ФВ, увеличенным КДО и эксцентрической ГЛЖ с дилатацией. Диастолическая СН чаще развивается у женщин, пациентов пожилого возраста, на фоне систолической гипертензии и диабета. Концентрическая ГЛЖ может преобразовываться в дилатацию ЛЖ, но этот путь развития СН считается относительно редким – до 18% случаев, если ремоделирование сердца не ускоряется постинфарктными изменениями (M.H. Drazner, 2011).

Профилактика ГЛЖ – одна из главных задач лечения пациентов с АГ. Доказано, что влияние контроля АГ на частоту развития СН более выражено, чем на другие сердечно-сосудистые события (R. Collins et al., 1990). Профилактический эффект в отношении ГЛЖ коррелирует со степенью снижения АД (M.A. Tedesco et al., 2001; R.E. Schmieder et al., 2000; T. Kahan, 1998). Регресс ГЛЖ на фоне адекватной гипотензивной терапии достоверно снижает риск развития СН, что было показано в исследовании HOPE.

Лечение СН с сохраненной ФВ согласно рекомендациям Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (2013 г.) включает следующие компоненты:

1) контроль АД;

2) назначение диуретиков для контроля застоя в легких и периферических отеков;

3) контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) или восстановление ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП);

4) назначение бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА).

Согласно рекомендациям Европейского общества гипертензии/ Европейского кардиологического общества (2013) в качестве антигипертензивной терапии у пациентов с диастолической СН эффективны все классы препаратов, в том числе антагонисты кальция, которые противопоказаны при СН со сниженной ФВ.

Руководитель отдела сердечной недостаточности ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Леонид Георгиевич Воронков напомнил принципы медикаментозной терапии и профилактики клинической декомпенсации у пациентов с коронарогенной ХСН. По данным национального срезового исследования UNIVERS, основным кардиологическим диагнозом у пациентов с ХСН в 83% случаев является ИБС, а каждый второй пациент перенес инфаркт миокарда. Коронарогенные причины развития и прогрессирования СН, безусловно, лидируют, хотя, как отметил лектор, в нашей стране также существует проблема гипердиагностики ИБС без должной верификации диагноза.

Современные возможности базисной амбулаторной терапии позволяют реализовать у многих пациентов оптимальный сценарий течения ХСН с продолжительностью жизни более 10 лет после постановки диагноза. Тем не менее каждый эпизод декомпенсации СН усугубляет повреждение миокарда и приводит к необратимой потере части насосной функции сердца, несмотря на то что после стационарного лечения пациент чувствует себя лучше. Эта концепция ступенчатого прогрессирования ХСН, предложенная в 2005 г. американским кардиологом M. Gheorghiade, и сегодня считается неоспоримой (рис. 1).

Рис. 1. Каждая последующая декомпенсация усугубляет повреждение миокарда и почек у пациентов с ХСН

Продолжение на стр. 32.

Профилактика и лечение сердечной недостаточности: возможности терапии и новые хирургические технологии

Продолжение. Начало на стр. 31.

Поэтому основной задачей терапии является профилактика декомпенсаций и повторных госпитализаций. Стабилизация течения ХСН достигается в первую очередь благодаря назначению оптимальной базисной фармакотерапии, мотивации пациента и его родственников. Высокотехнологичные методы, такие как телемониторинг физиологических параметров пациента и кардиоресинхронизирующая терапия, в Украине практически не применяются в связи с высокой стоимостью. Но эффективно контролировать течение ХСН возможно путем простых мероприятий. Следует обучать пациентов самоконтролю симптомов, массы тела и водного баланса, режима физической активности, разъяснять необходимость своевременного обращения к врачу при ухудшении самочувствия или отклонениях мониторируемых параметров. Письменные инструкции по лечению в домашних условиях обязательно следует обсудить с пациентом и ухаживающим родственником, чтобы убедиться в правильности их понимания.

Современная фармакотерапия ХСН представлена тремя группами препаратов:

1) улучшающие прогноз: ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (ИАПФ или БРА), бета-блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ивабрадин (при синусовом ритме);

2) влияющие на симптомы: диуретики, дигоксин, нитраты, амлодипин;

3) другие кардиологические препараты: антитромботические, статины, амиодарон, триметазидин.

По данным метаанализа данных 12 763 пациентов с коронарогенной ХСН, прием ИАПФ снижает риск смерти на 20%, повторных инфарктов – на 21%, госпитализаций по поводу СН – на 33% (M. Flather et al., 2000). Эффекты бета-блокаторов – 35% снижение риска смерти и 37% снижение частоты госпитализаций (M. Shibata et al., 2001).

Среди бета-блокаторов препаратом выбора для пациентов с систолической СН является карведилол, который, кроме эффектов улучшения коронарного кровотока и жизнеспособности гибернированного миокарда, обладает важными периферическими свойствами: улучшает кровоток в почках, мышцах. По данным Американской программы исследований карведилола (USCP), положительное влияние на прогноз начинает реализовываться уже после двух месяцев терапии. Прием карведилола на 38% снижает частоту госпитализаций по поводу СН, а за счет улучшения кровотока в других бассейнах также уменьшается частота госпитализаций по любым причинам на 29%. На фоне терапии карведилолом госпитализации по поводу СН протекают легче и с в 2 раза меньшими затратами (M.B. Fowler et al., 2001).

Современный представитель антагонистов минералокортикоидных рецепторов эплеренон по результатам исследования EMPHASIS-HF с трехлетним наблюдением достоверно снижал риск смерти от любой причины на 24% и, что особенно важно, – риск госпитализаций по поводу СН на 42%. При отсутствии противопоказаний (гиперкалиемия и высокий уровень креатинина) эплеренон следует назначать всем пациентам с ХСН и ФВ ≤35%.

Доказано, что риск смерти и госпитализаций у пациентов с ХСН возрастает пропорционально увеличению ЧСС. Самая высокая выживаемость зарегистрирована у пациентов с ЧСС в пределах 58-64 уд/мин (D. Cullington et al., 2012). Особое значение это имеет у пациентов с ИБС: рост ЧСС повышает выраженность ишемии миокарда. Базисные средства контроля ЧСС – это бета-блокаторы. Ивабрадин показан, только если сохраняется высокая ЧСС (>70 уд/мин) при синусовом ритме на фоне адекватной терапии нейрогуморальными антагонистами и бета-блокаторами в максимально переносимых дозах.

В исследовании SHIFT, которое продемонстрировало возможности ивабрадина, 90% больных получали бета-блокаторы, ИАПФ или БРА в качестве базисной терапии. Назначение ивабрадина дополнительно к этой терапии снижало частоту госпитализаций на 26%.

Дигоксин не улучшает выживаемость больных ХСН, но снижает риск госпитализаций по поводу декомпенсации, что было показано в исследовании DIG (1997). Современная ниша применения дигоксина – при синусовом ритме, когда на фоне приема бета-блокатора недостаточно контролируется ЧСС. Однако в 2015 г. опубликованы результаты нового метаанализа (M. Vamos et al.), согласно которым применение дигоксина ассоциировалось с увеличением риска смерти на 21% у всех пациентов, на 29% – при наличии ФП и на 14% – у пациентов с ХСН. В свете этих новых данных и с учетом убедительных доказательств положительного влияния на прогноз бета-блокаторов следует избегать назначения дигоксина, особенно если нет возможности контроля концентрации препарата в крови. Даже стандартные дозы дигоксина могут повышать риск развития эктопических фатальных аритмий у пациентов с недиагностированным нарушением функции почек.

Дополнительная терапия триметазидином снижает риск повторных госпитализаций за счет влияния на механизмы ишемии, по данным метаанализа L. Zhang и соавт. (2012). Препарат «работает» только при коронарогенной (ишемической) СН. Получены данные об увеличении ФВ на фоне длительного (не менее 1,5 года) приема триметазидина. Однако триметазидин показан только как дополнительное лечение, если сохраняется стенокардия или низкая ФВ на фоне адекватной базисной терапии.

Таким образом, большой арсенал кардиологических препаратов при рациональном применении позволяет продлить жизнь пациентов с ХСН и сделать ее максимально комфортной.

Ведущий научный сотрудник отделения некоронарных болезней сердца ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», доктор медицинских наук Дмитрий Васильевич Рябенко познакомил слушателей с современными представлениями об этиологии, патогенезе, возможностях диагностики и терапии хронического миокардита и ДКМП. Гипотеза о патогенетической взаимосвязи этих заболеваний была сформулирована еще в 1964 г. G. Burch, а в 1971 г. C. Kawai впервые показал, что вирусная инфекция сердца может приводить к развитию ДКМП. Многочисленные исследования, проведенные в 1990-х годах, подтвердили гипотезу о том, что миокардит и ДКМП являются стадиями одного процесса. Между этими стадиями могут проходить годы и десятилетия, и возникает много вопросов по ведению пациентов. Диагноз ДКМП часто ошибочно автоматически ставится молодым пациентам с дилатацией камер сердца без гипертрофии миокарда. Следует понимать, что ДКМП – это диагноз исключения. Во-первых, необходимо убедиться в отсутствии других причин ремоделирования сердца – гипертензивных, коронарогенных, врожденной патологии. Затем обследовать пациента на предмет медикаментозно-индуцированной, токсической, метаболической (эндокринной), других причин ДКМП. Только после этого правомочен диагноз идиопатической ДКМП (рис. 2).

В 2006 г. Американская ассоциация сердца в новом определении кардиомиопатий подчеркнула многофакторность их патогенеза. Кардиомиопатиями предложено называть заболевания миокарда, ассоциированные с механической и/или электрической дисфункцией, которые обычно (но не постоянно) проявляются гипертрофией или дилатацией желудочков, вызваны различными причинами и могут быть классифицированы на первичные (чаще всего генетически обусловленные) и вторичные (воспалительные, тахикардия-индуцированные, стресс-индуцированные). ДКМП по классификации AHA отнесена к смешанным КМП, то есть в ее развитии могут играть роль как генетические, так и приобретенные факторы. Эксперты Европейского общества кардиологов подходят к определению КМП более консервативно, считая его монозаболеванием, но предлагают похожие принципы классификации причин на генетические и приобретенные.

К числу важнейших достижений кардиологии докладчик отнес понимание того, что ДКМП – это группа заболеваний миокарда, неоднородная по своим клиническим проявлениям и даже молекулярно-генетическим маркерам.

В 2013 г. Всемирной федерацией сердца предложена классификация КМП по системе MOGES, которая до сих пор не имплементирована в Украине:

M – морфофункциональный фенотип (например, ДКМП);
O – вовлечение органов (сердце или также другие органы);
G – генетический фактор;
E – этиология;
S – функциональный статус (выраженность СН по классификации ACC/AHA или NYHA).

Например, $M_DO_HG_0EV_{C\text{-}B3}S_{C\text{-}II}$ расшифровывается как ДКМП с повреждением только сердца, не наследуемая, этиологический фактор – вирус Коксаки B3, функциональный класс (ФК) С по ACC/AHA или II по NYHA.

Таким образом, понятие ДКМП постепенно сужается, морфофункциональный фенотип ДКМП является конечным результатом миокардиального повреждения под действием генетических и приобретенных факторов. Миокардит – лишь одно из многочисленных заболеваний, которое может приводить к развитию ДКМП. Как выразился докладчик, постановка диагноза на стадии ДКМП – это фактически приговор. Возможности терапии исчерпаны, и пациенту может быть предложено только хирургическое лечение. Поэтому необходимо приложить максимум усилий для обследования больного на ранней, желательно острой стадии миокардита, определения его причины и своевременно начать лечение.

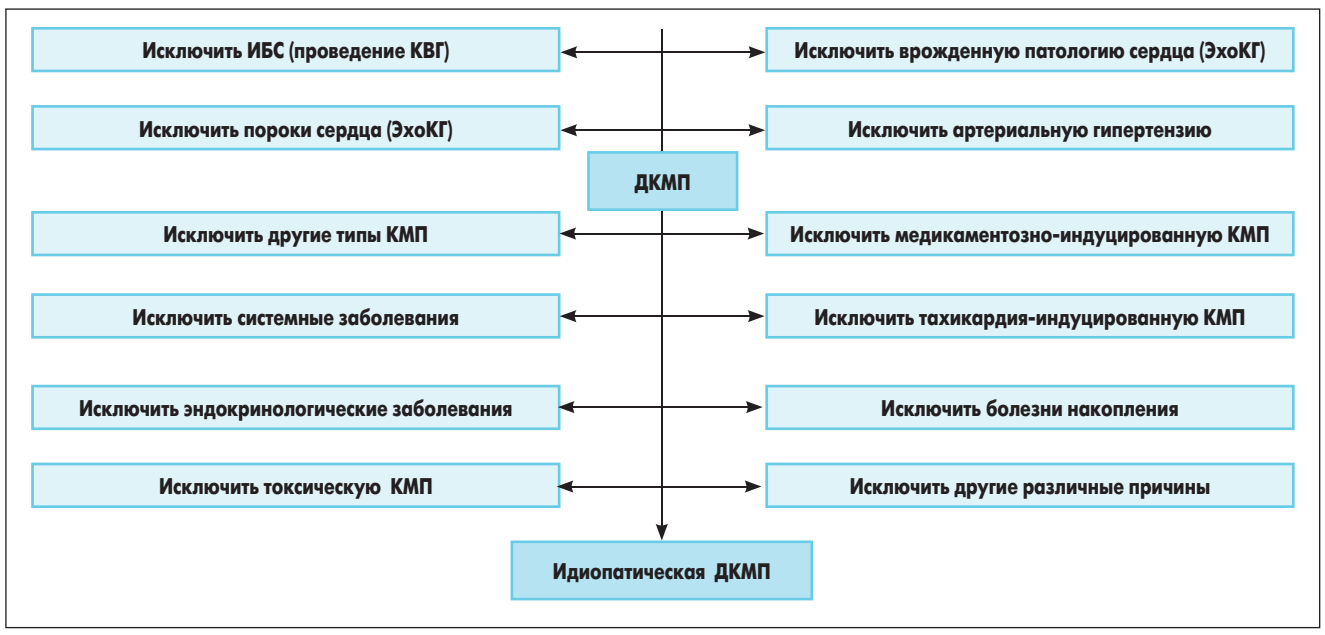


Рис. 2. Этиопатогенетический алгоритм диагностики ДКМП

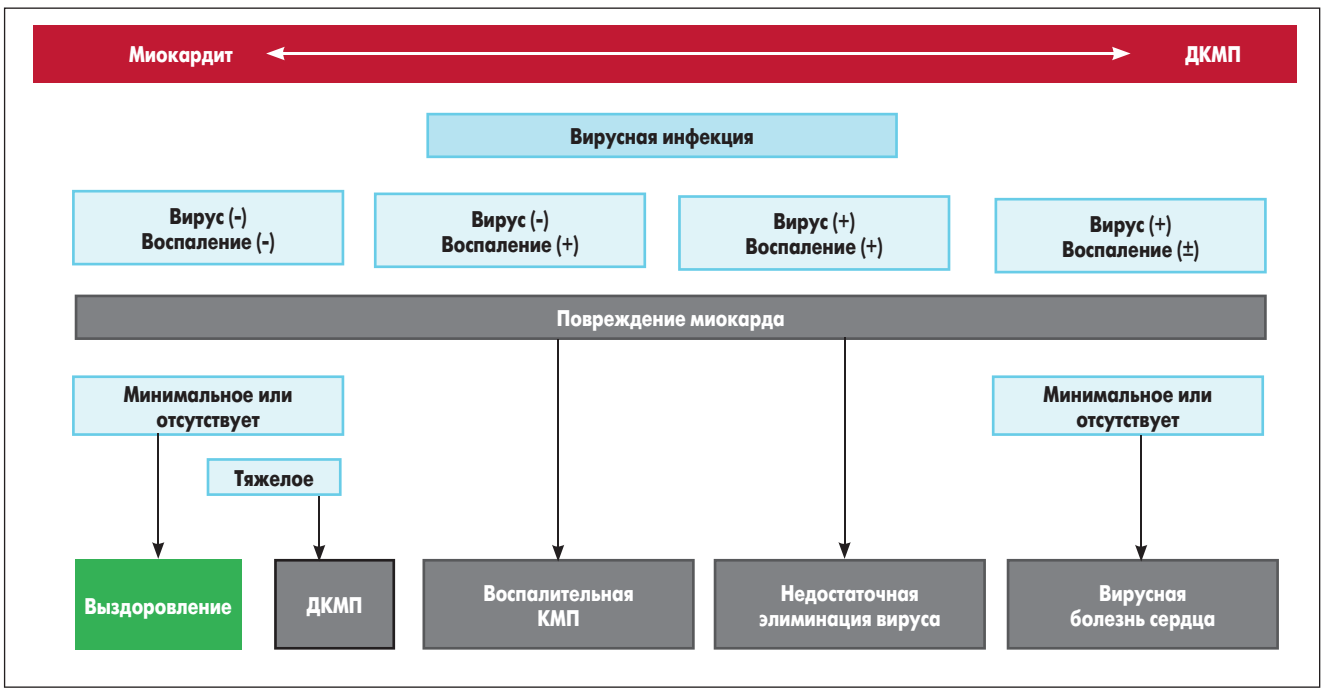


Рис. 3. Возможные варианты течения и исходов миокардита в зависимости от наличия вируса и выраженности воспаления (по H.-P. Schultheiss et al., 2011, с изменениями)

По современным представлениям, возбудителями вирусного миокардита чаще всего становятся парвовирус B19, вирус герпеса 6 типа, вирус Эпштейна-Барр, хотя также сохраняется роль вирусов Коксаки, аденовирусов, энтеровирусов. Глубина и распространенность поражения миокарда зависят от кардиотропности и кардиовирулентности возбудителя, выраженности иммунных реакций организма, сопутствующих заболеваний и экзогенных факторов (питание, алкоголь, токсические влияния окружающей среды).

Патогенетические механизмы повреждения миокарда изменяются по мере течения заболевания. В острой стадии миокардита преобладает прямое вирус-индуцированное повреждение. Парвовирус B19 и герпесвирус 6 типа способны поражать коронарные артерии, вызывая инфарктоподобное течение острого миокардита.

Отличительными чертами хронического миокардита являются авиремия (но не всегда), мононуклеарная инфильтрация кардиомиоцитов и диффузный фиброз. В хронической фазе на фоне снижения вирусной нагрузки доминирующими повреждающими факторами становятся иммунные и аутоиммунные реакции. Кардиомегалия, как правило, развивается в хронической фазе миокардита, которая протекает годами и десятилетиями. Больные не всегда попадают в поле зрения врачей в острой фазе, и не всегда наблюдается классическая этапность острой и хронической фаз миокардита. Важно установить, на каком этапе в данный момент находится больной. Определяющими факторами являются наличие вируса, воспаления и выраженность повреждения миокарда (рис. 3).

Известно, что 50% острых миокардитов разрешаются в первые 2-4 недели; в 25% случаев наблюдается персистирующая дисфункция миокарда; у 25% пациентов заболевание остро прогрессирует и приводит к летальному исходу или заканчивается развитием ДКМП.

В идеале терапия миокардита должна быть этиотропной, тем более что на сегодняшний день доступен большой арсенал противовирусных и иммуномодулирующих средств. Но на практике лишь незначительное меньшинство клиник имеют возможность выполнять биопсию сердца и применять современные методы иммуногистохимической диагностики миокардита, точно определять роль возбудителя (геном вируса), поэтому рутинное применение противовирусной терапии не оправдано. Реальная помощь пациентам заключается в стандартном лечении СН с применением всех препаратов базисной терапии, в частности бета-блокаторов, обладающих дополнительными кардиопротекторными свойствами. Докладчик продемонстрировал клинические случаи обратного ремоделирования камер сердца и возвращения пациента в I ФК в результате терапии адекватными дозами карведилола и эналаприла. Доклад завершился оптимистичным выводом: 30% больных с ХСН некоронарогенного происхождения (с хроническим миокардитом) могут выздоравливать в результате оптимальной базисной терапии СН.

Заведующий кафедрой функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Олег Иосифович Жаринов осветил проблему аритмогенной кардиомиопатии.

Тахиаритмия может быть причиной или одним из факторов развития кардиомиопатии и СН. Еще в 1985 г. J.J. Gallagher предложил термин «тахикардиомиопатия», определив ее как кардиомиопатию со сниженной насосной функцией ЛЖ вследствие постоянной или часто рецидивирующей тахикардии, которая полностью или частично регрессирует после восстановления синусового ритма. Причинами тахикардиомиопатии могут быть суправентрикулярные тахиаритмии (ФП, трепетание предсердий – ТП, АВ-реципрокные тахикардии), желудочковые тахиаритмии и эктопии, в том числе преждевременные сокращения желудочков при достаточно высокой их частоте, а также высокочастотная электростимуляция предсердий или желудочков. Самым распространенным экстракардиальным фактором, вызывающим тахикардиомиопатию, является тиреотоксикоз.

На практике важно различать изолированные и смешанные тахикардиомиопатии. В первом случае тахикардия является единственным механизмом нарушения насосной функции сердца (например, при перманентной узловой реципрокной тахикардии, фокальной предсердной тахикардии), поэтому после восстановления ритма КМП обычно полностью регрессирует. Во втором случае тахикардия – это лишь один из факторов, способствующих развитию КМП (у большинства пациентов ФП и ТП развиваются на фоне основного заболевания сердца), поэтому оценка прогноза более сложная.

СН у пациентов с ФП является отдельной проблемой ввиду высокой распространенности и отрицательного влияния на прогноз. Как показали данные европейского реестра RealiseAF, в котором участвовали и украинские клиники, частота выявления СН возрастает от 29,8% у пациентов с первым эпизодом ФП до 55,6% у больных с перманентной ФП. По мере прогрессирования СН ухудшается контроль ФП. Так, у пациентов с СН III-IV ФК намного реже достигалось восстановление синусового ритма или адекватный контроль ЧСС (45,3%) по сравнению с пациентами без СН или I ФК (63,4%). Врачи чаще отказывались от попыток восстановить синусовый ритм у пациентов с выраженной СН (J. Silva-Cardoso, O.J. Zharinov, P. Ponikowski, 2013).

Следует учитывать и риск развития тромбоэмболических осложнений. По шкале CHA_2DS_2-VASc наличие СН следует считать наиболее опасным фактором риска развития тромбоэмболий, хотя он оценивается в 1 балл, не выше, чем, например, АГ. Абсолютному большинству пациентов с СН и ФП показана тромбопрофилактика антикоагулянтами.

Восстановление синусового ритма у большинства пациентов с ФП ассоциируется с регрессом дилатации камер сердца и симптомов СН. Но в реальной практике прогноз зависит от склонности аритмии к рецидивированию, что актуально как для суправентрикулярных, так и для желудочковых тахиаритмий. Тахикардиомиопатия развивается медленно и в большинстве случаев обратима, но рецидивы тахикардии быстро нарушают функцию ЛЖ, приводя к развитию СН, кроме того, у пациентов с рецидивами желудочковой тахикардии и СН повышается риск внезапной кардиальной смерти (P. Nerheim et al., 2004).

В исследовании, проведенном на базе ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» (Н.П. Левчук, О.И. Жаринов и соавт., 2015), показано, что у большинства пациентов с персистирующей ФП и СН в течение 18 мес после электрической кардиоверсии достигается существенное достоверное улучшение параметров гемодинамики, что сопровождается переходом в лучший ФК, в то время как у пациентов, у которых после восстановления синусового ритма возникали рецидивы ФП, положительной динамики СН практически не наблюдалось.

Для оценки прогноза важно понимать, что у пациента первично – ФП или СН? В первом случае, когда СН обусловлена аритмией, частота госпитализаций и смертность в течение 1,5 года наблюдения были намного меньшими, чем в случае обратной последовательности, когда ФП является следствием КМП и СН (M.D. Smit et al., 2012).

Важнейшая роль отводится медикаментозной терапии СН. Бета-блокаторы, в частности карведилол, составляют основу терапии, так как обладают доказанным антиаритмическим эффектом и оказывают положительное влияние на прогноз пациентов с СН. В исследовании CAPRICORN карведилол на 59% снижал риск развития ФП/ТП и на 70% – риск возникновения желудочковых тахикардий и фибрилляции желудочков.

В конце 2015 г. опубликован новый консенсус Европейской ассоциации сердечного ритма и Ассоциации сердечной недостаточности (EHRA/HFA) по лечению аритмий у пациентов с СН. В лечении ФП у пациентов с СН выделены два основных направления – профилактика тромбоэмболий и контроль ритма или ЧСС при стойких симптомах аритмии (рис. 4).

Выводы

– Тахиаритмия является частой причиной или одним из факторов развития СН.

– Причинами тахикардиомиопатии могут быть суправентрикулярные, желудочковые тахиаритмии/эктопии, а также экстракардиальные факторы, в первую очередь тиреотоксикоз.

– Восстановление и сохранение синусового ритма приводит к регрессу КМП, но стратегия контроля ритма применима не ко всем пациентам.

– Наличие СН ассоциируется с ухудшением контроля ФП.

– Составляющей тактики ведения пациентов с КМП/СН должна быть профилактика ФП, в первую очередь путем терапии бета-блокаторами в адекватных дозах.

Центральным событием конференции стала лекция неординарного **кардиохирурга, директора Центра заболеваний аорты Нью-Йоркского госпиталя Mount Sinai (США), профессора Алана Стюарта (Allan Stewart)**. Это один из немногих специалистов в мире, выполняющих уникальные операции при заболеваниях восходящего отдела аорты и аортального клапана.

Кардиохирурги постоянно совершенствуют способы хирургической коррекции клапанных пороков сердца, чтобы минимизировать риски, обеспечить большую долговечность результатов операции и улучшить качество жизни пациентов. Чаще всего операции на корне аорты завершаются протезированием аортального клапана. Высокая вероятность тромбоза механического клапана диктует необходимость пожизненного приема варфарина с присущими ему сложностями мониторинга коагуляционного гемостаза и геморрагическими рисками. А биологические клапаны изнашиваются в течение 10-12 лет, после чего требуют замены. Женщинам после такой операции противопоказана беременность.

Пионером в выполнении операций на корне аорты с сохранением собственного клапана был канадский кардиохирург Тайрон Дэвид, поэтому техника реимплантации корня аорты также носит название «операция Дэвида». Ей уже около 25 лет. А. Стюарт разработал собственную методику реимплантации аортального клапана в синтетический протез аорты. По словам специалиста, задача хирурга – «заново выстроить корень аорты, как здание, снизу вверх». Современные техники пластики створок и клапанного кольца позволяют сохранить аортальный клапан у большинства пациентов при условии отсутствия множественных фенестраций и кальцификации. Пораженный восходящий отдел аорты замещается специальным эластичным протезом, в который реимплантируются устья коронарных артерий. Сложность операции заключается в том, чтобы обеспечить плотное смыкание створок клапана и физиологические характеристики гемодинамики, долгосрочную, в идеале пожизненную состоятельность воссозданной конструкции корня аорты. Как отметил в своей лекции сам А. Стюарт, клапаносохраняющая пластика корня аорты – это альтернатива для молодых, активных людей, которым нежелательно принимать антикоагулянты, пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, двухстворчатым вариантом аортального клапана при его поражении с минимальной кальцификацией, а также при аневризмах корня аорты с сохранным собственным аортальным клапаном. Наблюдение за больными, которым выполнялись клапаносохраняющие операции, показало, что в течение последующих 20 лет более 90% пациентов не требовалось проведение повторных вмешательств.

Относительно случаев, когда сохранить собственный клапан аорты не удается, А. Стюарт представил преимущества новой технологии с применением комбинированного клапаносодержащего биопротеза восходящей аорты, который легко адаптируется под индивидуальные размеры, и продемонстрировал высокую надежность у первых прооперированных 176 пациентов.

Основная миссия визита А. Стюарта в Киев – передать свой бесценный опыт украинским кардиохирургам. В клинике Института сердца А. Стюарт провел две операции у молодых пациентов (20 и 35 лет) с патологией аорты, причем на второй он уже ассистировал Б.М. Тодурову, который быстро освоил методику американского коллеги. Успешно выполненная операция дает шанс 35-летней женщине ощутить радость материнства. Проведение операций такого уровня сложности ставит украинский Институт сердца в ряд ведущих кардиохирургических центров Европы.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***

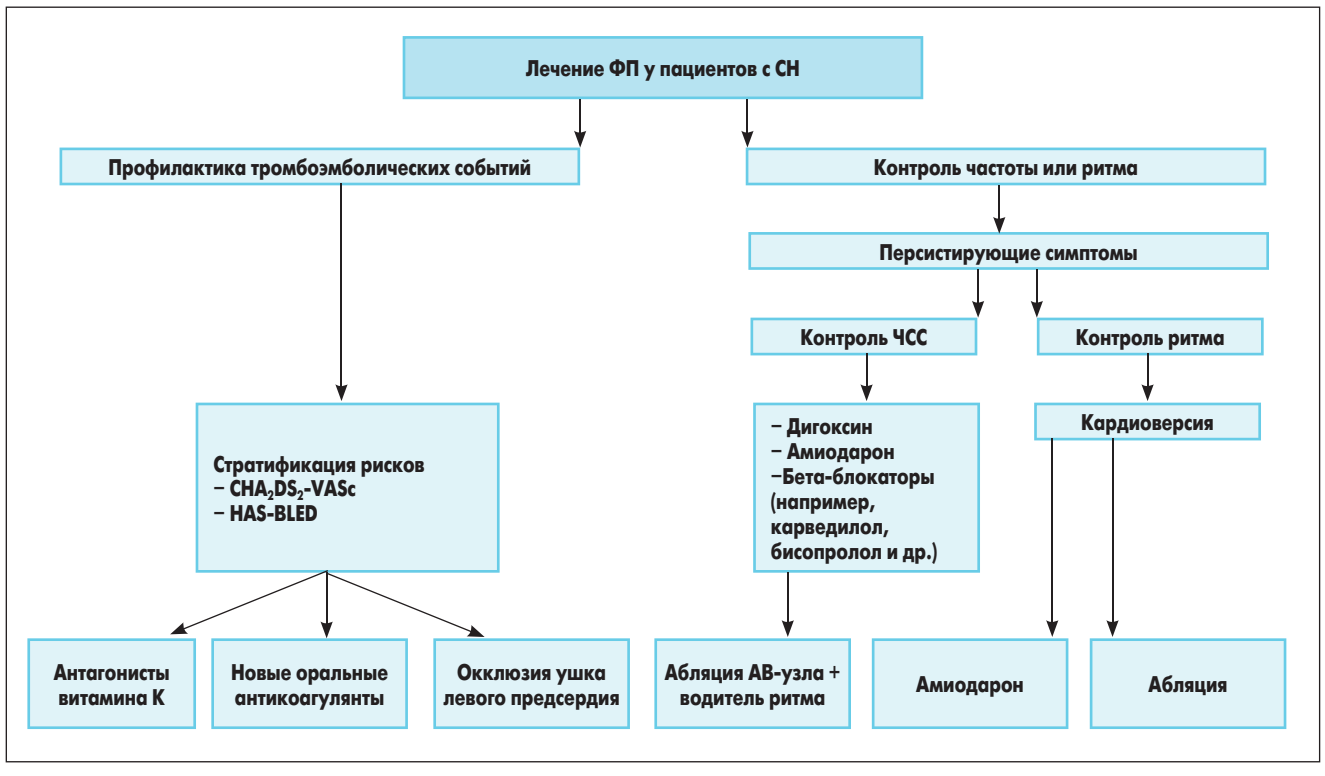


Рис. 4. Алгоритм лечения ФП у пациентов с СН в новых рекомендациях EHRA/HFA 2015

Т.М. Соломенчук, д. мед. н., професор, **О.В. Восух**, кафедра сімейної медицини ФПДО, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Кардіоваскулярне здоров'я сучасної жінки: головне про фактори ризику і превентивні заходи

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною тривалої непрацездатності, інвалідності та смертності осіб різного віку в усьому світі. Щороку в Європі від ССЗ помирають понад 4 млн осіб, в Україні – близько 500 тис., що виводить ССЗ на перше місце у структурі загальної смертності населення, а їх частка становить близько 65,8%. Зростання поширеності цієї патології є несприятливим показником стану популяційного здоров'я. Демографічна ситуація в нашій країні, на жаль, за останні 30 років значно погіршилася: поширеність захворювань системи кровообігу зросла у 3,5 раза, а рівень смертності від них – на 46,0%.

Т.М. Соломенчук

О.В. Восух

Поширеність та особливості перебігу ішемічної хвороби серця в жіночій популяції

Провідною причиною смертності у світі є ішемічна хвороба серця (ІХС). Донедавна вважалося, що ІХС – це захворювання, яке діагностують переважно у чоловіків середнього віку, а жінки завдяки відповідному естроген-прогестероновому фону в пременопаузі мають ендогенний кардіоваскулярний захист. Цей захист слабший в осіб жіночої статі, які хворіють на цукровий діабет (ЦД), і жінок-курців. Поширеність ІХС у жіночій популяції зростає з віком. Зокрема, до 30 років хворіє кожна двадцята, тоді як у віковій групі 50-59 років ознаки захворювання має кожна п'ята жінка. Після досягнення 60-річного віку загальна частка жінок з ІХС становить 41,3% і практично дорівнює частці чоловіків з аналогічною патологією. Однак за останні десятиліття вищезазначена парадигма розвитку ССЗ у жінок зазнала істотних змін. СС-катастрофи нерідко можуть виникати у жінок середнього і навіть молодого віку, що пов'язано з глобальним поширенням у жіночій популяції найбільш значущих факторів ризику розвитку ССЗ, починаючи з першого десятиліття життя і пубертатного періоду.

Першим проявом ІХС у жінок, згідно з результатами Фремінгемського дослідження, найчастіше є стенокардія (65,0% у жінок на противагу 35,0% у чоловіків), тоді як інфаркт міокарда (ІМ) як перший прояв переважно діагностується у чоловіків (29,0 на противагу 43,0% відповідно). Водночас у жінок частіше виявляють вчасно не діагностований з малими клінічними проявами ІМ (або його безбольову форму), що призводить до збільшення частоти тяжких ускладнень. Загалом атипові форми ІМ є більш характерними саме для жінок. Як наслідок, прогноз у пацієнток з ІХС несприятливий порівняно з чоловіками. За результатами 5-річного дослідження, проведеного у Глазго (Шотландія) у 1985-1991 рр., госпітальна смертність внаслідок ІМ серед жінок на 14% вища, ніж серед чоловіків, що пов'язують з тяжчим анамнезом коронарного захворювання, ускладненим перебігом ІМ (шок, серцева недостатність) і частішим розвитком у жінок повторного ІМ. На сьогодні середня госпітальна смертність від ІМ становить 19,0% серед жінок і 12,0% серед чоловіків. Упродовж першого року після ІМ частка летальних випадків у жіночій популяції становить 36,0%, що на 10,0% більше, ніж у чоловічій.

Впровадження широкомасштабних профілактичних програм і значне покращення стандартів лікування сприяло суттєвому зниженню СС-смертності в економічно розвинених країнах світу. Більш ніж половина цього результату була досягнута завдяки запровадженню ефективних заходів первинної профілактики. Доведено, що модифікація способу життя, дотримання дієти і контроль таких факторів, як гіперхолестеринемія (ГХС), артеріальна гіпертензія (АГ), ожиріння, ЦД, куріння, гіподинамія тощо, лежать в основі істотного зниження смертності від ССЗ.

Дисліпідемії у жінок

Особливу небезпеку становлять ті фактори ризику, які клінічно не проявляються, але призводять до незворотних патологічних змін у коронарних артеріях. Одним із найважливіших є атерогенна дисліпідемія (ДЛП). У класичних популяційних дослідженнях (MRFIT [Multiple Risk Factor Intervention Trial], LRC [Lipid Research Clinics]) доведено наявність прямого зв'язку між рівнем у плазмі крові загального холестерину (ЗХС) і/або холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та поширеністю ІХС як серед жінок, так і серед чоловіків без ознак ІХС. Дані дослідження MONICA свідчать про існування прямої залежності між вмістом ХС ЛПНЩ і частотою розвитку ІМ. Аналогічний зв'язок виявлено і в дослідженнях, присвячених визначенню впливу середнього рівня ХС ЛПНЩ на частоту повторних коронарних подій у пацієнтів з ІХС (4S, IDEAL, LIPID, CARE) та на летальність (MRFIT). Поширеність ДЛП серед осіб із захворюваннями системи кровообігу значно вища, ніж у загальній популяції. Зокрема, гіперхолестеринемію виявляють у 69,0% хворих з діагностованою ІХС, гіпертригліцеридемію – у кожного п'ятого (21,0%) з цих пацієнтів. Також доведено, що зниження рівня неатерогенної фракції холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) теж пов'язане зі збільшенням кардіоваскулярного ризику. Прогностична роль рівня тригліцеридів (ТГ) на сьогодні залишається дискутабельною, проте існують докази значного зростання кардіоваскулярної захворюваності при підвищенні рівня ТГ. Зокрема, за даними дослідження PROCAM, рівень ТГ у крові натще є самостійним фактором ризику виникнення ІХС, незалежно від рівня ХС ЛПНЩ і ХС ЛПВЩ.

За результатами українських епідеміологічних досліджень, протягом останніх 30 років реєструють несприятливу картину щодо середньопопуляційних рівнів ліпідних показників серед осіб обох статей, однак серед жінок вона є особливо вираженою. Зокрема, у 30,0% чоловіків і 43,0% жінок рівень ЗХС у крові коливається в межах від 5,2 до 6,2 ммоль/л і становить у середньому 5,2 ммоль/л у чоловіків і 5,7 ммоль/л у жінок. У кожного шостого обстеженого незалежно від статі, тобто у 16,0% чоловіків і 18,0% жінок, рівень ЗХС перевищує 6,2 ммоль/л. Важливим також є і той факт, що в молодому віці (до 35 років) підвищений рівень ЗХС виявляють у кожної п'ятої особи чоловічої статі та в кожної третьої – жіночої. Частка пацієнтів із гіпертригліцеридемією значно менша, ніж з ГХС. У 11,0% осіб чоловічої статі й у 8,0% – жіночої виникає потреба у превентивних заходах, спрямованих на зниження рівня ТГ у плазмі крові, причому у 9,0% чоловіків та у 7,0% жінок рівень ТГ у крові коливається в межах від 1,7 до 2,3 ммоль/л, а у 2,0% чоловіків і 1,0% жінок вміст ТГ перевищує 2,3 ммоль/л. З іншого боку, якщо в чоловічій популяції в Україні ситуація щодо поширеності ДЛП залишається впродовж трьох десятиліть практично незмінною, то в жіночій частота цього стану підвищилася на 22,0%.

Результати низки епідеміологічних і клінічних досліджень підтверджують існування певних гендерних і вікових особливостей ліпідного обміну як у нормі, так і за наявності патології. Ці особливості найбільш помітні у жінок у пременопаузі, у яких концентрація ЗХС, ХС ЛПНЩ і ТГ, як правило, нижча, ніж у чоловіків. З віком рівень ЗХС та ХС ЛПНЩ у крові поступово підвищується, і після настання менопаузи вміст у крові атерогенних фракцій ліпідів у жінок істотно збільшується і значно перевищує такий у чоловіків відповідного віку. Аналогічно збільшується рівень у крові ТГ. Існує думка, що це пов'язано зі зниженням активності рецепторів до ліпопротеїнів на фоні гормональної перебудови. Впродовж усього життя для осіб жіночої статі характерна вища концентрація ХС ЛПВЩ порівняно з чоловічою популяцією. Проте у постменопаузальному періоді рівень ХС ЛПВЩ помірно знижується внаслідок зменшення рівнів естрогенів та активності печінкової ліпази. Результати дослідження Lipid Research Clinics Followup Study свідчать, що рівень ХС ЛПВЩ <50,0 мг/дл має більше прогностичне значення для жінок, ніж рівень ЗХС або ХС ЛПНЩ. Щодо ХС ЛПНЩ встановлено, що високий рівень є потужним предиктором розвитку ІМ у жінок. Підвищені рівні ЗХС і ТГ однаковою мірою дають змогу прогнозувати розвиток ІХС у пацієнтів обох статей, хоча деякі дослідники наголошують на більшій значущості підвищення рівня ТГ саме для жінок. Зокрема, за результатами Фремінгемського дослідження, підвищення рівня ТГ є незалежним фактором ризику коронарної смертності серед жінок, особливо у поєднанні з низьким рівнем ХС ЛПВЩ. Крім того, згідно з даними метааналізу 17 проспективних досліджень за участю понад 57 тис. осіб, збільшення вмісту ТГ у крові асоціювалося з підвищенням ризику розвитку ІХС у чоловіків на 30,0%, а у жінок – на 75,0%. **При вираженій гіпертригліцеридемії смертність від захворювань системи кровообігу у чоловічій популяції в 1,6, а в жіночій – у 3,5 раза вища, ніж при значеннях цього показника <1,7 ммоль/л. Таким чином, не тільки гіперхолестеринемія, а й гіпертригліцеридемія та гіпоальфахолестеринемія в жіночій популяції є вагомими факторами ризику кардіоваскулярної захворюваності і смертності.**

Куріння і серцево-судинне здоров'я жінок

Істотним чинником стійкої негативної динаміки підвищення кардіоваскулярного ризику у жінок є куріння, поширеність якого за останні 30 років збільшилася у майже 7 разів. Куріння – незалежний потужний фактор ризику розвитку ССЗ, який разом з АГ і гіперхолестеринемією входить до трійки головних чинників, що збільшують смертність населення економічно розвинених країн світу. За повідомленнями ВООЗ, щороку у світі куріння спричиняє смертність 6,8 млн осіб, в Україні – 120 тис. Доведено, що куріння як єдиний фактор ризику зумовлює розвиток приблизно 10,0% ССЗ.

Негативний вплив тютюнового диму не обмежується лише курцями. Щороку майже 6 млн осіб (6,0% жінок і 12,0% чоловіків) помирають як від активного куріння, так і від пасивної дії тютюнового диму. Пасивне куріння в усьому світі призводить до приблизно 603 тис. смертей щороку серед некурців, у тому числі 379 тис. смертей від ІХС. У пасивних курців ризик розвитку ССЗ підвищується на 25,0-30,0%. Вважається, що до 2030 року рівень смертності, асоційованої з курінням, збільшиться до понад 8 млн осіб на рік. Куріння є основним фактором ризику розвитку ІМ у пацієнтів молодого й середнього віку. Ризик виникнення нефатального ІМ підвищується на 5,6% після кожної викуреної сигарети.

Зв'язок між дозою тютюну та його впливом на СС-смертність нелінійний. Наприклад, особи, які курять сигарети з низьким вмістом нікотину, або ті, хто викурює незначну кількість сигарет (менше 10 протягом дня або 1-39 упродовж тижня), а також ті, хто курить епізодично, мають приблизно такий самий ризик виникнення кардіоваскулярних подій, як і «щоденні» курці, які викурили ≥100 сигарет протягом свого життя і продовжують це робити щодня. Аналіз співвідношення «доза – відповідь», який проводився на підставі комплексних даних про пасивне й активне куріння, а також забруднення повітря тютюновим димом, продемонстрував, що на низький рівень впливу диму сигарет при так званому «легкому» курінні (4-7 сигарет/день) припадає близько 70,0% ефекту «важкого» куріння (≥23 сигарет/день). У чоловіків і жінок віком 35-39 років, які викурюють 1-4 сигарети на день, ризик виникнення ІХС майже втричі вищий, ніж у некурців. Водночас ризик смерті внаслідок аневризми аорти в курців також майже в три рази більший. Доведено, що через 5 років після припинення куріння ризик виникнення серцевого нападу зменшується майже удвічі, а через 15 років майже дорівнює такому в осіб, які ніколи не курили.

В Україні спостерігаються значні гендерні відмінності в поширенні куріння. Курцями є приблизно 50,0%

чоловіків (найвищий показник у Європі!) та 15,0% жінок. Якщо раніше зазначений фактор ризику був поширений переважно в чоловічій популяції, то з кожним роком курцями стають дедалі більше молодих жінок і юних дівчат. Жінки рідше позбавляються від цієї шкідливої звички і мають гірший СС-прогноз. Зокрема, ризик розвитку ІХС у курців жіночої статі на 25,0% вищий, ніж у курців-чоловіків. **За даними C.N. Hennekens (1998), на відміну від некурців у жінок-курців реєструють більш атерогенний ліпідний спектр крові, а ризик розвитку ІХС підвищується у 6 разів. Навіть ті жінки, які курять відносно небагато (1-4 цигарки щодня), мають удвічі вищий ризик розвитку ІХС, ніж ті, які не курять, причому найбільше це проявляється в когорті осіб молодого віку.** Згідно з даними дослідження MONICA 55,0% несмертельних випадків ІМ серед жінок віком 35-39 років зумовлені саме курінням. Куріння частіше, ніж АГ, призводить до розвитку ІМ у молодих жінок. Для дорослих жінок, які курять лише 3-5 сигарет/день, відносний ризик розвитку ІМ удвічі вищий порівняно з некурцями. Крім того, жінки, які курять та одночасно приймають замісну гормональну терапію (ЗГТ), мають значно більший ризик виникнення СС-ускладнень, ніж жінки-курці, яким зазначене лікування не проводили.

Куріння і дисліпідемія

Згідно з даними вітчизняних досліджень збільшення поширеності куріння в жіночій популяції корелює з негативною динамікою частоти атерогенної ДЛП. Монооксид вуглецю сигаретного диму спричиняє окисну модифікацію ліпідів, підвищення синтезу холестерину, зниження активності ендотеліальної ліпопротеїнліпази та лецитин-холестерил-ацил-трансферази. Усе це призводить до інтенсифікації проатерогенних порушень метаболізму і транспорту ліпідів, збільшення адгезії та агрегації тромбоцитів, розвитку цитотоксичного ефекту й пошкодження ендотелію артерій. У більшості курців спостерігається гіперхолестеринемія, а у деяких домінує підвищення рівня ТГ, що вважається ще більш чутливим предиктором СС-ризику, асоційованим з курінням. Перекисно-модифіковані (внаслідок впливу сигаретного диму) фракції ХС ЛПНЩ, набуваючи найвищого проатерогенного потенціалу, спричиняють пряму ендотеліотоксичну дію і запускають процеси атерогенезу. Доведено дозозалежний ефект куріння щодо розвитку ДЛП. **Спостерігається пряма залежність рівнів проатерогенних показників ліпідного профілю від «стажу» (тривалості) куріння, причому їх значення прогресивно зростають, за винятком фракції ХС ЛПВЩ, рівень якого, навпаки, знижується.**

Важливим елементом швидкого прогресування атеросклеротичних змін в артеріальних судинах і зростання СС-ризику в курців є стрімке зниження концентрації захисного ХС ЛПВЩ і значне збільшення величини співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ, що призводить до дисбалансу надходження ХС у судини та його утилізації. Крім того, зі збільшенням щоденної кількості викурених сигарет ХС-акцепторні властивості частинок ЛПВЩ істотно слабшають. У пацієнтів, які викурюють понад 20 сигарет на день, середній рівень ХС ЛПВЩ нижчий, а співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ вище порівняно з аналогічними показниками в осіб, які курять значно менше. **Встановлено, що відмова від куріння, навпаки, підвищує концентрацію ХС ЛПВЩ, особливо упродовж найближчих 30 днів. Протягом двох наступних років у таких осіб реєструють зниження ризику коронарної смерті на 36,0%, а нефатального ІМ – на 32,0%.** За даними інших досліджень, вміст ХС ЛПВЩ знижується з віком і під впливом куріння, тоді як концентрація ХС ЛПНЩ зростає відповідно до збільшення індексу маси тіла і є найвищою в жінок-курців. Зниження рівня ХС ЛПВЩ у жінок-курців більш виражене, ніж у чоловіків-курців, а кількість викурених сигарет позитивно корелює з рівнем ТГ у крові.

Доведено, що лише одна сигарета перешкоджає сприятливій захисній дії естрогенів навіть у тих фазах менструального циклу, коли їх концентрації є максимальними. Крім того, тютюновий дим впливає на метаболізм естрогенів. Як результат, у жінок-курців реєструють нижчий рівень естрогенів, ніж у тих, які не курять. **Тому куріння істотно впливає і на репродуктивне здоров'я жінок, зумовлюючи розвиток ранньої менопаузи, порушення менструального циклу і фертильності, що спричиняє прогресування атерогенної ДЛП.** За даними N.K. Wenger, куріння утричі підвищує ризик коронарних подій, навіть до настання менопаузи. Слід пам'ятати, що для жінки молодого віку куріння – це ризик, який прирівнюється до ризику, зумовленого менопаузою. Тобто куріння – один із найвагоміших факторів, що призводять до «омолодження» ІХС у жіночій популяції.

Місце сучасної замісної гормональної терапії у профілактиці кардіоваскулярної патології

Відомо, що природний 17 β-естрадіол має здатність безпосередньо знижувати концентрації атерогенних фракцій ліпідів, що дає змогу використовувати його як засіб для первинної профілактики ІХС у жінок. У низці обсерваційних досліджень встановлено кардіопротекторний ефект сучасної ЗГТ низькими і стандартними дозами естрогенів або комбінацією естрогенів із прогестинами (ЕП) для жінок у менопаузі. Водночас у дослідженнях, проведених на початку XXI ст., виявлено ризик підвищення вмісту ТГ на фоні ЗГТ, що пов'язують зі збільшенням частоти кардіоваскулярних подій, насамперед інсультів і різних тромбоемболічних ускладнень. У дослідженні WHI при застосуванні ЗГТ у 27 тис. жінок у менопаузі встановлено незначне зростання ризику розвитку ІХС на фоні прийому ЕП, тоді як у разі використання лише естрогенів такий ризик суттєво не підвищувався. Водночас у рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні HERS було доведено, що застосування стандартних доз ЕП асоціюється зі збільшенням ризику виникнення ускладнень ІХС у жінок старшого віку з наявною ІХС і не впливає на ризик розвитку ІХС загалом. Згідно з висновками HERS II ЗГТ не слід рекомендувати лише з метою зменшення ризику розвитку СС-ускладнень після настання менопаузи, особливо якщо вже наявні ознаки ССЗ. Після отримання результатів пізніх субаналізів дослідження WHI погляди фахівців щодо використання ЗГТ істотно змінилися. **Доведено, що кардіоваскулярний ризик можна знизити, якщо призначати ЗГТ жінкам молодого віку в менопаузі, яка настала нещодавно, і без ознак ССЗ.** Співвідношення ризиків розвитку ССЗ у жінок, у яких від настання менопаузи минуло менше 10 років, становило 0,89, через 10-19 років – 1,22, а через ≥20 років – 1,71 (p=0,036). У групі, у якій жінки приймали лише естрогени, також було зафіксовано зменшення СС-ризику, хоча з віком (50-59 років) ця тенденція знижувалася і була незначною. Окрім безпосереднього збільшення СС-ризику, у жінок у ранньому періоді постменопаузи відбувається зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), що у свою чергу також збільшує ризик смерті, у тому числі кардіоваскулярної. Доведено, що при зменшенні МЩКТ на 1SD (стандартне відхилення) від пікової кісткової маси (0,4 г/см^2) збільшується ризик загальної смертності на 43,0% (відносний ризик 1,4; p<0,05), передчасної смерті внаслідок СС-патології упродовж наступних 17 років – у 2,3 раза (p<0,05). У цих жінок та жінок із ранньою менопаузою застосування ЗГТ зменшує ризик, зумовлений передчасним згасанням функції яєчників, причому ризик розвитку не тільки ССЗ, а й остеопорозу та когнітивних розладів. У нещодавно проведеному дослідженні, у якому вивчали віддалені наслідки оофоректомії, виконаної з приводу доброякісних захворювань, встановили, що смертність жінок, які перенесли зазначене оперативне втручання у віці від 50 до 54 років і не отримували ЗГТ, була вищою порівняно з тими жінками, які приймали відповідні гормональні препарати (46,1 vs 37,5%). Більша частка смертності у групі жінок, які не отримували ЗГТ, була зумовлена ССЗ (16,0 vs 7,6%) та переломом стегнової кістки (5,0 vs 3,2%). Ці дані дають змогу припустити, що ризик для здоров'я і смертність при передчасному згасанні функції яєчників за відсутності сучасної ЗГТ є істотно вищими. Крім того, на підставі результатів дослідження Nurses' Health встановлено, що у жінок, яким розпочинають ЗГТ у пременопаузальному періоді, значно знижується ризик виникнення кардіоваскулярних подій. **Натомість у жінок, яким ЗГТ розпочинають через 10 років після настання менопаузи, зниження такого ризику не реєструють.** Згідно з висновками цього дослідження ЗГТ необхідно призначати в найнижчих ефективних дозах і якомога раніше після настання менопаузи. На сьогодні низькими вважають дози естрогенів, які не перевищують 0,3 мг/добу кон'югованих естрогенів, 0,5 мг/добу перорального естрадіолу та 0,025 мг/добу трансдермального естрадіолу. Дози кон'югованих естрогенів 0,45 мг/добу та трансдермального естрадіолу 0,035 мг/добу також нижчі за стандартні і вважаються проміжними.

Ефективність ангіопротекторної терапії у жінок

Накопичена на сьогодні доказова база свідчить про беззаперечний ефект інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і статинів у запобіганні розвитку фатальних і нефатальних СС-ускладнень і дає змогу віднести ці групи препаратів до розряду базових прогнозмодифікуючих лікарських засобів для первинної та вторинної СС-профілактики, незалежно від віку і статі пацієнтів.

Згідно з результатами дослідження HOPE інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту – ІАПФ (раміприл) виявилися настільки ж ефективними у запобіганні розвитку СС-ускладнень у жінок з високим СС-ризиком, як і в чоловіків, і навіть мали певні переваги (E. Lonn et al., 2002). Зокрема, відносний ризик досягнення кінцевої точки в жіночій когорті знизився на 23% (у загальній – на 22%). Водночас у курців реєструють нижчу ефективність лікування ІАПФ, ніж у осіб, які не курять (A. Leone, 2011).

У низці великих досліджень (4S, CARE, LIPID, WOSCOPS, TexCAPS/AFCAPS та ін.) було продемонстровано, що при тривалому лікуванні статинами СС-смертність знижується в середньому на 30%, насамперед завдяки зменшенню частоти розвитку ІМ та інших ускладнень ІХС. Метааналіз 18 досліджень (56 934 учасники) з Кокранівської бази даних, у більшості з яких під спостереженням перебували пацієнти з гіперхолестеринемією, АГ, ЦД 2 типу, мікроальбумінурією, засвідчив, що статини є необхідним компонентом ефективної первинної профілактики ССЗ, причому незалежно від ступеня СС-ризику пацієнтів. Порівняно з плацебо статинотерапія знижує частоту фатальних і нефатальних ССЗ, коронарних подій та інсультів – на 25, 27 і 22% відповідно, потребу у реваскуляризації – на 38%, смертність від усіх причин – на 14% і покращує якість життя у хворих як високого, так і помірного чи низького СС-ризику.

Найкориснішими статини є у групах пацієнтів високого ризику: у хворих із ССЗ, осіб похилого віку, пацієнтів із супутніми ЦД, атеросклерозом мозкових і периферичних артерій тощо. Що вищий СС-ризик, то більша користь статинотерапії. Існують дані про те, що статини виявляють протекторний ефект незалежно від стартового рівня ХС, віку та статі, хоча, як відомо, ефективність статинотерапії вивчена краще в чоловічій популяції і потребує подальших досліджень серед жінок. Водночас субаналіз дослідження 4S продемонстрував, що ефективність цих препаратів є більш вираженою у жінок порівняно з чоловіками. Цей факт вважається логічним, оскільки за механізмом дії та ефектами статини подібні до естрогенів – природних гіполіпідемічних засобів, які забезпечують у жінок дещо кращий гіполіпідемічний ефект. **Крім того, на сьогодні стали відомими результати низки експериментальних та клінічних досліджень, що вказують на ефективність статинів у лікуванні пацієнтів з остеопорозом і, найголовніше, у запобіганні переломам кісток, які так часто виникають у постменопаузальному періоді.** Механізми дії статинів та амінобісфосфонатів, які є потужними модуляторами кісткової тканини і чинять антирезорбтивний ефект, мають певну подібність, оскільки обидві групи лікарських засобів опосередковують свої основні ефекти через мевалоновий шлях, впливаючи на різні етапи синтезу холестерину з ацетил-коензиму А – інгібують функції остеокластів та спричиняють їх апоптоз. **Статини мають прямий вплив на кісткову тканину, активуючи фактор росту кісток. Це зумовлює проліферацію й дозрівання остеобластів.**

Щодо прогностично сприятливої дії статинотерапії у курців, у тому числі жінок-курців, на жаль, вона є значно меншою порівняно з некурцями. Згідно з даними post-hoc аналізу дослідження GREACE статини знижують ризик СС-ускладнень і смертність від них у курців із наявними ССЗ. Однак у некурців ефект статинотерапії значно кращий. За будь-яких додаткових умов кардіоваскулярний ризик є найвищим у курців, особливо у тих, які не приймали статини. Вартим уваги є також і те, що згідно з результатами дослідження W.G. Younis застосування статинів сприяє зниженню частоти розвитку різноманітних запальних і обструктивних захворювань легень у курців. Крім того, пацієнти з обструктивним захворюванням легень відзначили, що у них знизилася потреба в госпіталізації з приводу його загострення після призначення статинотерапії. Переваги такого лікування були схожими і в поточних, і в колишніх курців, хоча в останніх ефект був дещо кращим. Вищезазначене свідчить про те, що відмова від куріння не лише знижує ризик СС-подій, а й підвищує ефективність статинотерапії.

Куріння і проатерогенні порушення ліпідного обміну, як і АГ, є основними причинами виникнення та прогресування ССЗ, передусім ІХС. На особливу увагу заслуговує жіноча популяція, оскільки з кожним роком саме серед осіб жіночої статі збільшується поширеність ДЛП, частота розвитку ІХС і її тяжких ускладнень. З огляду на високу частку жінок, які курять, і несприятливий вплив куріння не лише на розвиток ІХС, а й на ефективність ангіопротекторної терапії, боротьба з курінням може стати найважливішим заходом, що сприятиме зниженню СС-захворюваності і смертності в жіночій популяції. **Підвищення ризику розвитку кардіоваскулярних захворювань у жінок потребує більш активного виявлення модифікованих факторів ризику та проведення на популяційному рівні профілактичних заходів, спрямованих на залучення населення до процесів самоконтролю, дотримання правильного способу життя і здорового харчування, первинної і вторинної профілактики ССЗ.**

Список літератури знаходиться в редакції.

Кардиология • Дайджест

Антигипертензивная терапия не всегда улучшает прогноз пациентов с сахарным диабетом

Шведские исследователи выполнили систематический обзор и метаанализ исследований антигипертензивной терапии для оценки ее влияния на выживаемость и сердечно-сосудистые исходы у пациентов с сахарным диабетом. В анализ включали рандомизированные контролируемые исследования, в которых участвовало не менее 100 пациентов с диабетом, а длительность лечения гипотензивными препаратами составляла не меньше 12 мес. Критериям включения соответствовали 49 исследований с участием в общей сложности 73 738 пациентов. Метаанализ показал, что результаты терапии могут быть противоположными в зависимости от исходного уровня систолического артериального давления (САД) у больных с диабетом. При исходном САД >150 мм рт. ст. антигипертензивная терапия способствовала снижению риска смерти от любых причин (относительный риск 0,89; 95% доверительный интервал от 0,80 до 0,99), сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,75; 95% ДИ 0,57-0,99), а также риска развития инфаркта миокарда (ОР 0,74; 95% ДИ 0,63-0,87), инсульта (ОР 0,77; 95% ДИ 0,65-0,91) и терминальной стадии почечной недостаточности (ОР 0,82; 95% ДИ 0,71-0,94). Если исходный уровень САД находился в пределах 140-150 мм рт. ст., антигипертензивная терапия также положительно влияла на прогноз, снижая общую смертность (ОР 0,87; 95% ДИ 0,78-0,98), риск развития инфаркта (ОР 0,84; 95% ДИ 0,76-0,93) и сердечной недостаточности (ОР 0,80; 95% ДИ 0,66-0,97). Однако если исходно САД было <140 мм рт. ст., дальнейшее снижение ассоциировалось с повышением сердечно-сосудистой смертности на 15% (ОР 1,15; 95% ДИ 1,00-1,32) и тенденцией к повышению общей смертности (ОР 1,05; 95% ДИ 0,95-1,16). Дополнительный анализ со стратификацией рисков в зависимости от достигнутого в исследованиях уровня САД подтвердил первичные результаты. Польза от гипотензивной терапии сохранялась, если САД не снижалось <130 мм рт. ст., но дальнейшее снижение ассоциировалось с повышением смертности и риска развития инфаркта.

Авторы заключили, что антигипертензивная терапия положительно влияет на прогноз пациентов с диабетом только при исходном САД >140 мм рт. ст. У больных с САД ниже этого уровня попытки достичь еще большего снижения могут привести к неблагоприятным исходам без видимой пользы. Предложено возможное объяснение этого феномена: у пациентов с диабетической ангиопатией интенсивная гипотензивная терапия может ухудшить кровоснабжение органов и вызвать ишемию миокарда. Также авторы обращают внимание на то, что в недавно опубликованном исследовании SPRINT, которое показало дополнительные преимущества интенсивной гипотензивной терапии, не участвовали пациенты с сахарным диабетом.

M. Brunstrom et al. BMJ 2016; 352: i717.

Статины в первичной профилактике у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском: ретроспективный анализ данных из реальной практики

Ретроспективное исследование частоты, интенсивности и результатов гиполипидемической терапии проведено в Испании на материале электронных медицинских записей 21 636 пациентов (средний возраст популяции 63,3 года). Анализировались данные пациентов первичного звена здравоохранения, которые были отнесены семейными врачами к категории высокого сердечно-сосудистого риска (10-летний риск ≥10%), но не имели в анамнезе явных сердечно-сосудистых заболеваний. То есть анализируемая когорта представлена пациентами, которым в связи с наличием факторов риска впервые назначалась гиполипидемическая терапия в целях первичной профилактики. Сахарный диабет был диагностирован у 56% пациентов, артериальная гипертензия – у 68%, дислипидемия – у 71%, курильщиками были 52% участников.

3,8% пациентов была назначена терапия статинами низкой интенсивности (флувастатин 20-40 мг/сут, ловастатин 10-20 мг, правастатин 10 мг или симвастатин 5 мг). В течение года 37% из них прекратили прием статинов. 72% больных получали назначения гиполипидемической терапии средней интенсивности (10-20 мг аторвастатина, 80 мг флувастатина, 40 мг ловастатина, 20-80 мг правастатина или 10-20 мг симвастатина). У 64% пациентов интенсивность терапии была снижена в первый год, а 29,5% полностью прекратили прием статинов. Терапию высокой интенсивности получали 24,2% пациентов (40 мг аторвастатина, 40-80 мг симвастатина или 5 мг розувастатина), однако в течение года дозы были снижены у 17% больных, а каждый третий прекратил лечение. Пациентам с диабетом и женщинам врачи чаще назначали терапию высокой интенсивности, а в подгруппе низкоинтенсивной терапии статинами было относительно меньшее количество пациентов с гипертензией. В остальном характер назначенной терапии мало зависел от исходных характеристик больных, актуальных показателей липидного профиля и наличия факторов сердечно-сосудистого риска.

Снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) относительно исходного составило в среднем 15,7% в группе низкоинтенсивной терапии, 29,72% – в группе терапии средней интенсивности и 24,2% – у пациентов, которым назначались самые сильные статины или высокие дозы. У больных с высокой приверженностью к терапии, которая определялась как соотношение дней приема назначенных статинов к общему количеству дней в году >70%, были достигнуты лучшие результаты. В течение года снижение уровня ХС ЛПНП составило 23,26% в группе низкоинтенсивной терапии, 34,53% – в группе терапии средней интенсивности и 34,06% – в группе интенсивной статинотерапии. За год наблюдения средний уровень ХС ЛПНП варьировал от 3,18 до 2,96 ммоль/л в общей популяции и от 3,05 до 2,73 ммоль/л у пациентов с высокой приверженностью к лечению.

Авторы сделали вывод, что приверженность к гиполипидемической терапии в реальной практике остается низкой. Усиление терапии (повышение дозы или переход на более сильный препарат) следует предлагать пациентам, у которых не достигнуты целевые уровни ХС ЛПНП, а также больным с высоким сердечно-сосудистым риском независимо от липидного профиля. На практике наблюдается обратная закономерность: интенсивность терапии статинами со временем снижается, что не способствует удержанию целевых уровней ХС и контролю сердечно-сосудистого риска.

M. Garcia-Gil et al., J Clin Lipidol. 2016; 10(1): 134-42.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***

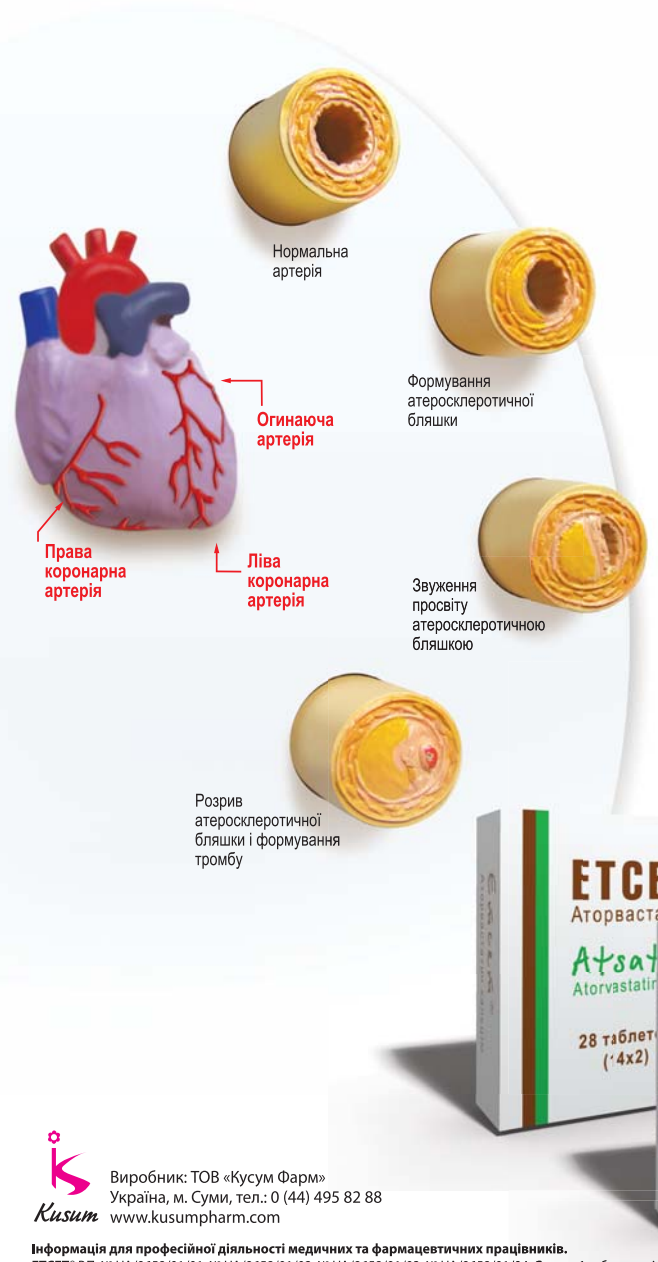
ETCET®

Atsat®

Аторвастатин 10, 20, 40 або 80 мг № 28

Повний спектр дозувань

АТЕРОСКЛЕРОЗ НЕОБХІДНО ЛІКУВАТИ



Переваги препарату Etcet®:

- *Біоеквівалентний оригінальному препарату аторвастатину*
- *Доступна ціна*
- *Виробництво відповідає GMP EU*

Kusum

Виробник: ТОВ «Кусум Фарм»
Україна, м. Суми, тел.: 0 (44) 495 82 88
www.kusumpharm.com

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
ETCET® Р.П. № UA/9658/01/01, № UA/9658/01/02, № UA/9658/01/03, № UA/9658/01/04. **Склад.** 1 таблетка містить аторвастатину кальцію еквівалентно аторвастатину 10 мг, 20 мг, 40 мг або 80 мг. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що знижують рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. **І**нгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТС С10А А05. **Показання для застосування.** Як доповнення до дієти для лікування пацієнтів із підвищеним рівнем загального холестерину, холестерин-ліпопротеїнів низької щільності (Х-ЛНЩ), аполіпротеїну Б, тригліцеридів, з метою збільшення холестерин-ліпопротеїнів високої щільності (Х-ЛВЩ) у хворих із первинною гіперхолестеринемією (гетерозиготна родинна та неспадкова гіперхолестеринемія), комбінованою (змішаною) гіперліпідемією (Фредриксонівський тип **II**a та **II**b), підвищеним рівнем тригліцеридів у сироватці крові (Фредриксонівський тип IV) та хворих із дисбеталіпопротеїнемією (Фредриксонівський тип **III**) у випадках, коли дієта не забезпечує належного ефекту. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату. Захворювання печінки в гострій фазі або при стійкому підвищенні (невідомого ґенезу) рівнів трансаміназ у сироватці крові в три чи більше разів, а також вагітним, жінкам, які годують груддю, або жінкам дітородного віку, які не використовують ефективні методи контрацепції. **Побічні ефекти.** Порушення психіки: безсоння; порушення функції нервової системи: головний біль; порушення функції травного тракту: нудота, діарея, біль у черевній порожнині, диспепсія, запор, метеоризм; порушення функції скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: міалгія; загальні порушення: астенія. **Категорія відпуску.** За рецептом.
Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Обоснование высокоинтенсивной гиполипидемической терапии у кардиологических пациентов высокого риска

Сегодня ведущей причиной сердечно-сосудистой (СС) смертности в украинской популяции остается ишемическая болезнь сердца (ИБС), а наиболее распространенным фактором СС-риска – гиперхолестеринемия. Несмотря на то что у врачей уже не вызывает сомнений польза статинотерапии у пациентов высокого риска, к которым априори относятся больные с различными формами ИБС, остается ряд важных вопросов – как назначаются статины в реальной практике и пришли ли мы к настоящему пониманию механизмов снижения СС-риска при проведении гиполипидемической терапии?

О современных взглядах на роль интенсивной статинотерапии в улучшении прогноза у пациентов с острыми формами ИБС – острым коронарным синдромом (ОКС) и инфарктом миокарда (ИМ) – мы попросили рассказать **члена-корреспондента НАМН Украины, руководителя отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Александра Николаевича Пархоменко**.

– В настоящее время мы действительно убеждаемся в том, что работа, направленная на повышение уровня образованности врачей в области современных стандартов ведения пациентов высокого риска, дает определенные результаты. Применение статинов у больных с острыми формами ИБС стало стандартным подходом, но само по себе назначение препарата не обязательно приводит к достижению цели лечения. По данным украинского исследования ПОЗИТИВ (2008-2009 гг.) с участием пациентов, перенесших ИМ, около 60% больных с установленной гиперхолестеринемией и почти столько же – без нее – до включения в исследование принимали статины. Однако уровень холестерина превышал нормальные значения у 75% пациентов. Это означает, что больные получали статины в неадекватных дозах или прерывали терапию. Частота назначения статинов значительно возросла после обследования этих пациентов врачами поликлинических отделений: их рекомендовали 94% больных с гиперхолестеринемией и 89% – с нормальным уровнем холестерина. Статины были также назначены почти в 80% случаев пациентам, у которых не исследовали уровень холестерина по каким-либо причинам.

Проанализируем также предварительные результаты украинского регистра ОКС 2015 года, в котором приняли участие 34 клиники из 22 областей Украины (рис. 1). По данным этого регистра, до развития ОКС постоянно принимали статины только 22% пациентов, тогда как во время лечения в стационаре и перед выпиской – более 90%. Чаще всего назначали статины с наиболее выраженным гиполипидемическим эффектом – аторвастатин и розувастатин, при этом почти в 70% случаев указанные препараты использовали в средних и высоких дозах (рис. 2).

Рис. 1. Украинский регистр ОКС – 2015 г. (предварительные результаты)

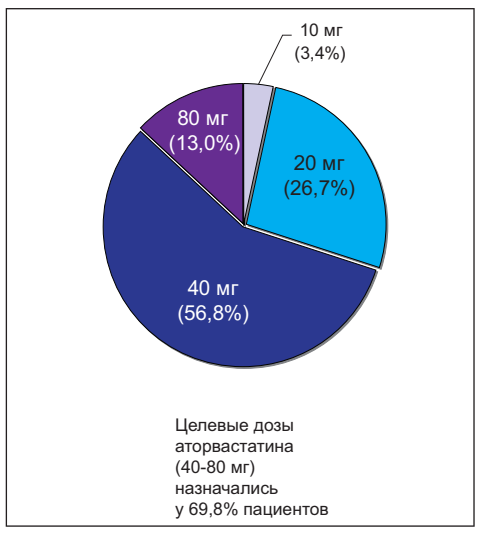


Рис. 2. Украинский регистр ОКС – 2015 г. Дозы аторвастатина, назначаемые при ОКС

Итак, на первый взгляд, ситуация выглядит неплохо – статины назначаются пациентам, перенесшим ОКС, по крайней мере, в стационарах. Но какая часть больных будет действительно принимать статины постоянно и в высоких дозах? Хорошо известно, что в реальной жизни доля пациентов с ОКС или ИМ в анамнезе, принимающих непрерывно высокодозовую статинотерапию, крайне мала. Эта проблема актуальна не только для Украины, но и для стран с благополучной экономикой. Например, в работе S.V. Arnold и соавт. (2013), в которой проанализированы результаты региональных регистров острого ИМ в США (31 госпиталь, более 6700 пациентов), показано, что после выписки более 30% больных не принимают статины и почти 20% принимают их в низких дозах.

Таким образом, половина пациентов, перенесших острый ИМ, т.е. имеющих высокий СС-риск, не используют во вторичной профилактике возможности, связанные с высокодозовой статинотерапией.

На мой взгляд, в значительной степени это обусловлено недостаточным осознанием того, что риск повторных событий даже на фоне длительной двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) остается достаточно высоким, и именно статины способствуют его дополнительному снижению. Пациенты с уже состоявшимся ИМ и перенесшие процедуру реваскуляризации, имеют, с одной стороны, высокий риск прогрессирования атеросклероза, с другой – высокий риск ретромбоза. Высокий риск ретромбозов определяется наличием нестабильных атеросклеротических бляшек (даже небольших размеров) в других сосудистых бассейнах и несостоятельностью противосвертывающей системы крови.

Первоочередной задачей является стабилизация атеросклеротических бляшек, снижение риска их формирования, прогрессирования с одновременным воздействием на свертывающую систему крови.

Двойная антитромбоцитарная терапия, безусловно, имеет при этом огромное значение. Сегодня мы знаем, что продление ДАТ более 12 месяцев после ИМ может принести дополнительную пользу, и это уже отражено в последних национальных и международных рекомендациях, клинических протоколах МЗ Украины по ведению пациентов с ОКС без подъема и с подъемом сегмента ST.

Однако большой дополнительный вклад в решение первоочередных задач у пациентов с ОКС вносит и ранняя (с первых часов заболевания) интенсивная статинотерапия. Согласно современной концепции нестабильность атеросклеротических бляшек связана не столько с их размерами, сколько с морфологическими характеристиками (высокое содержание липидов и воспалительных клеток, наличие тонкой фиброзной капсулы, большой объем некротического ядра). Одним из главных механизмов дестабилизации атеросклеротической бляшки является активация местной воспалительной реакции, способствующей ослаблению фиброзной оболочки и ее разрыву или эррозированию. Кроме того, наличие атеросклеротических бляшек обусловливает изменение структуры сосудистой стенки, приводя к нарушению барьерной, антитромботической и вазодилатирующей функций эндотелия и усугублению протромбогенного состояния.

Статины, обладающие не только гиполипидемическим, но и противовоспалительным, антитромбоцитарным, вазопротекторным и многими другими плейотропными эффектами, оказывают стабилизирующее влияние на атеросклеротические бляшки во всех сосудистых бассейнах и способствуют дополнительному снижению высокого протромбогенного потенциала крови.

Сегодня раннее (в первые 24 ч после развития симптомов) применение статинов в высоких дозах у пациентов с ОКС и ИМ является стандартным подходом, эффективность которого доказана в исследованиях с применением аторвастатина – MIRACL, PROVE-IT TIMI-22. В этих исследованиях продемонстрировано улучшение исходов ОКС и снижение риска развития СС-осложнений в отдаленные сроки после события при раннем назначении аторвастатина в дозе 80 мг. По данным уже упомянутого мной регистра по ОКС, проведенного в Украине, в специализированных центрах раннее назначение статинов в первые 24 ч после развития ОКС осуществлялось у 70% больных, причем в 80% случаев использовались рекомендуемые высокие дозы аторвастатина или розувастатина (рис. 3). Важно подчеркнуть, что такая тактика лечения позволила добиться снижения летальности уже в стационаре (по сравнению с более поздним назначением статинов или применением их в меньших дозах). Эти материалы были доложены на Национальном конгрессе кардиологов в сентябре 2015 года, и сейчас готовится к публикации статья, в которой освещаются окончательные результаты регистра.

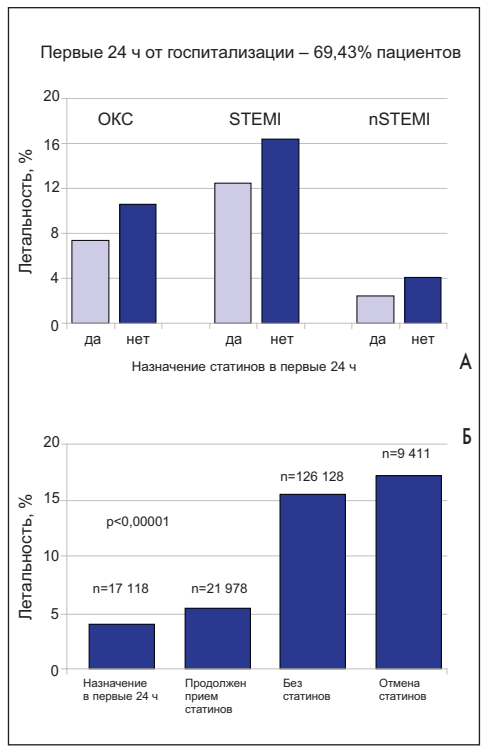


Рис. 3. Клиническая эффективность статинов при раннем назначении в Украинском регистре ОКС 2015 г. (А) и в США (по данным литературы, G.C. Fonarow, 2005) (Б)

Необходимо четко понимать, что статины показаны больным с ОКС независимо от исходного уровня липидов в крови и, согласно современным международным рекомендациям, эти препараты назначаются еще до получения результатов лабораторных исследований, т.е. сразу после поступления в стационар. Данная тактика способствует дополнительному снижению риска развития ближайших и отдаленных осложнений ОКС и потребности в реваскуляризации.

Доказана также эффективность статинов, например аторвастатина, применяемого в максимальной дозе (80 мг), в снижении риска постоперационных осложнений у пациентов, подвергающихся аортокоронарному шунтированию (исследование TNT).

Следующая задача у пациентов с развившимся ОКС – влияние на дальнейшее прогрессирование атеросклеротического процесса. Главным инструментом для ее решения являются статины. При этом многое зависит от умения врача сформировать высокую приверженность больного к длительной интенсивной статинотерапии и стремление к достижению целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) – показателя, который необходимо контролировать в процессе приема статинов.

Важный вопрос, который часто задают практические врачи: следует ли после достижения целевых уровней ХС ЛПНП (например, 1,8 ммоль/л для пациентов

Продолжение на стр. 38.

Обоснование высокоинтенсивной гиполипидемической терапии у кардиологических пациентов высокого риска

Продолжение. Начало на стр. 37.

высокого и очень высокого риска) стремиться к дальнейшему снижению этого показателя?

Ответом на этот вопрос могут служить данные о том, что чем ниже уровень ХС ЛПНП на фоне статинотерапии, тем в большей степени уменьшается риск развития СС-осложнений. Это, в частности, показано в метаанализе Cholesterol Treatment Trialists Collaboration с включением данных более 169 тыс. пациентов, рандомизированных в клинических исследованиях для приема статинов в течение 2 лет. Степень снижения уровня ХС ЛПНП коррелирует со степенью регресса атеросклеротической бляшки, и оба этих показателя зависят от интенсивности статинотерапии, что подтверждено в недавней работе K. Tsujita и соавт. (2015). Ученые проанализировали результаты исследований с использованием внутрисосудистого УЗИ и установили, что усиление гиполипидемической терапии путем добавления к статину еще одного компонента – эзетимиба – приводит к наибольшему регрессу атеросклеротической бляшки. Интересно, что у пациентов с ОКС отмечен более выраженный регресс атеросклеротических бляшек по сравнению с пациентами со стабильной ИБС при одинаковом снижении уровня ХС ЛПНП.

Очевидно, что высокоинтенсивная гиполипидемическая терапия приносит особенно большую пользу пациентам с нестабильными бляшками, и этот факт пополнит копилку важных научных находок в области лечения больных с ОКС.

Таким образом, главный принцип ведения пациентов с ОКС и ИМ – интенсивность и длительность воздействия на все патогенетические звенья тромбоза, риск которого остается высоким после состоявшегося события. Чем больше факторов риска мы сможем при этом устранить, тем лучше, и чем шире спектр возможностей одного препарата – тем больше шансов, что у больного сохранится приверженность к лечению.

Стремясь достичь основной цели гиполипидемической терапии – снижения уровня ХС ЛПНП, – мы должны помнить, что воздействие на другие составляющие липидного спектра обеспечивает дополнительное снижение СС-риска. В частности, установлен вклад гипертриглицеридемии в увеличение риска развития СС-осложнений (post-hoc анализ исследования PROVE-IT TIMI-22). Поэтому способность статина (например, аторвастатина) влиять на уровень триглицеридов (ТГ) – это дополнительный бонус к тем важным эффектам, которых мы ожидаем при его применении. Хотя определение уровня ТГ не входит в обязательный перечень обследований пациентов высокого риска, на мой взгляд, не следует пренебрегать этим исследованием, особенно у больных сахарным диабетом (СД) – у них гипертриглицеридемия выявляется достаточно часто. Если пациент будет получать наглядное подтверждение множественных благоприятных эффектов гиполипидемической терапии в виде улучшения результатов анализов, его доверие к врачу только укрепится. В числе дополнительных инструментов для воздействия на уровень ТГ у больных с высоким значением этого показателя мы можем использовать фенофибрат, назначая его в дополнение к статину. Данная тактика доказала свою эффективность в снижении риска СС-событий у пациентов с атерогенной дислипидемией (высокий уровень ТГ и низкий – ХС липопротеинов высокой плотности) в исследовании ACCORD-lipid.

Если речь идет о пациентах с очень высоким исходным уровнем ХС ЛПНП, у которых наблюдаются трудности в снижении этого показателя даже при назначении максимальных доз аторвастатина или розувастатина, то интенсифицировать лечение мы можем путем добавления эзетимиба. Второй компонент гиполипидемической терапии может быть также полезен при необходимости уменьшения дозы статина.

Какие главные выводы мы должны сделать из имеющихся на сегодня результатов исследований в области лечения пациентов с ОКС и ИМ?

Во-первых, даже у хорошо леченных больных, у которых была своевременно проведена реваскуляризация миокарда и которые принимают стандартную антитромботическую терапию, риск повторных СС-событий (СС-смерть, нефатальный ИМ, инсульт) остается высоким. Для снижения этого риска пациенты должны принимать статины, и чем более ранней и интенсивной будет статинотерапия, тем в большей степени снизится риск ближайших и отдаленных тромботических осложнений. Во-вторых, больным с ОКС и ИМ статинотерапия назначается независимо от уровня ХС ЛПНП, поскольку влияние статинов на прогноз обусловлено в том числе и нелипидными эффектами. В-третьих, у большинства пациентов высокого и очень высокого риска мы можем добиться необходимых результатов, назначая монотерапию статинами, которые обладают наиболее выраженным гиполипидемическим эффектом, например аторвастатином.

При этом главное – чтобы пациент мог принимать статин длительно, и если данной цели мы можем достичь, назначая генерический препарат*, то следует использовать эту возможность. Важно также осуществлять отбор пациентов, у которых может быть получена дополнительная польза при назначении комбинированной гиполипидемической терапии, и убеждать их в необходимости интенсификации лечения.

*В Украине зарегистрирован генерический препарат аторвастатина Етсет в высокой дозировке 40 и 80 мг производства компании Кусум Фарм.Украина.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

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

Здоров'я України

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – XXI СТОРІЧЧЯ»
35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»
89326

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОЇДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»
37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ, ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»
37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»
37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»
37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»
37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПЕДІАТРІЯ »
37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»
37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «УРОЛОГІЯ, НЕФРОЛОГІЯ, АНДРОЛОГІЯ»
86683

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»
49561

НАШ САЙТ:
www.health-ua.com

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

У середньому понад 8000 відвідувань на день

Семейные гиперхолестеринемии: современное состояние проблемы и новые перспективы в лечении

Семейная гиперхолестеринемия (СГ) – одно из наиболее распространенных, аутосомно-доминантно наследуемых заболеваний человека. Чаще всего СГ вызывается доминантной мутацией гена, ответственного за синтез мембранных рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП), удаляющих ЛПНП из плазмы крови. В результате у лиц с мутацией данного гена с рождения значительно повышен уровень холестерина (ХС) ЛПНП в крови. СГ опосредует ускоренное развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротической природы, особенно ишемической болезни сердца (ИБС), поэтому уровень СС-смертности в популяции таких больных чрезвычайно высок.

О современных подходах к диагностике и лечению СГ рассказывает **руководитель отдела дислипидемий ННЦ «Институт кардиологии им Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Елена Ивановна Митченко**.

– Проблемам диагностики и лечения СГ в настоящее время уделяется большое внимание, и это не случайно, поскольку тяжелые осложнения быстро прогрессирующего атеросклеротического процесса становятся причиной инвалидности и смерти у детей, молодых женщин и мужчин. По данным европейских эпидемиологических исследований, частота встречаемости гетерозиготной СГ составляет 1 случай на 500 тыс. человек. Как показали результаты украинского исследования, проведенного в г. Днепропетровске, распространенность СГ во взрослой городской популяции достигает в среднем 8,1%. Согласно результатам европейского исследования EUROASPIRE, в котором принимали участие украинские центры, этот показатель значительно больше – 12,7% – среди больных ИБС. Гораздо реже встречается гомозиготная форма СГ (1 случай на 1 млн человек), которая отличается от гетерозиготной более глубоким дефектом рецепторов к ЛПНП или их полным отсутствием. Гомозиготная форма СГ ассоциируется с очень ранней смертью – в возрасте до 30 лет.

Несмотря на широкую распространенность СГ и доступность эффективных методов лечения, это заболевание часто остается недиагностированным и нелеченным, особенно у детей. Между тем, своевременная диагностика СГ и раннее начало терапии могли бы замедлить развитие сосудистого атеросклероза, отсрочить проведение вмешательств на коронарных сосудах у этих пациентов и спасти многие жизни. Показано, что пациенты с СГ, которые начинают лечение до развития клинических проявлений ИБС, могут иметь нормальную продолжительность жизни при хорошем контроле уровня липидов.

На этом, в частности, акцентировали внимание европейские эксперты в ходе научных заседаний, которые прошли в рамках недели СГ в Гетеборге (Швеция), организованной Европейским обществом кардиологов и Европейским обществом атеросклероза (ESC/EAS) в сентябре 2015 г.

В настоящее время рекомендации по диагностике и тактике ведения пациентов с СГ выделены в специальную главу в последнем руководстве, особенности ведения этих больных отражены также в руководстве Американского колледжа кардиологии/Американской ассоциации сердца. Кроме того, Международным обществом атеросклероза инициирована программа Screen Pro FH, направленная на выявление истинной распространенности СГ, а в 2014 г. опубликовано обобщенное руководство Международного фонда СГ по лечению этого заболевания.

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

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

Диагностика гетерозиготной СГ

У взрослых гетерозиготная СГ клинически может быть установлена при высоком уровне ХС ЛПНП (>5 ммоль/л). Обычно уровень триглицеридов находится в пределах нормы, но иногда может быть повышен.

Для идентификации фенотипа гетерозиготной СГ широко используют критерии MedPed и ВОЗ. Другими критериями являются DUTCH Lipid Clinic Network (сеть голландских липидных клиник) и критерии регистра Саймона Брума.

Следует отметить, что клинический диагноз и диагностика мутации гетерозиготной СГ не всегда совпадают, поэтому для подтверждения диагноза рекомендован каскадный скрининг СГ. В каскадном семейном скрининге может быть использован расширенный семейный анамнез, полученный от пациентов с документированной в лабораторном анализе липидов гетерозиготной СГ. Далее проводится исследование липидного профиля родственников пациента с гетерозиготной СГ. Ожидаемый уровень выявления этого заболевания у скринированных родственников составляет 50%. Процесс может повторяться для любых вновь выявленных случаев СГ (каскадирование). Данный метод предполагает необходимость организации национальной сети липидных клиник и наличие знаний о процессе у терапевтов, кардиологов, врачей других специальностей и медсестер, которые также должны быть информированы о необходимости направления пациентов во всех подозрительных случаях в липидную клинику.

Если в ходе генетического тестирования выявлены мутации, окончательный диагноз СГ может быть установлен при обследовании отдельного индивидуума в случае фенотипического подтверждения. При отсутствии мутации по результатам генетического тестирования диагноз СГ может быть исключен, кроме случаев, в которых клинический фенотип имеет высокий уровень сходства с СГ. Если при генетическом тестировании выявлены мутации, но фенотип не соответствует СГ, то диагноз не может быть установлен, однако у пациентов и членов семьи следует контролировать уровни ХС ЛПНП каждые 2-5 лет.

Диагностика гомозиготной СГ

В 2014 г. вышли в свет новые рекомендации ESC/EAS по диагностике и лечению гомозиготной СГ, в соответствии с которыми критериями диагностики гомозиготной СГ являются следующие:

- генетическое повреждение мутаций двух аллелей локусов генов LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAPI или
- уровень ХС ЛПНП >13 ммоль/л без медикаментозной терапии или >8 ммоль/л на фоне гиполипидемической терапии в сочетании с:

– кожными или сухожильными ксантомами у детей в возрасте до 10 лет или

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

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

В европейском руководстве отмечено, что гомозиготная СГ характеризуется ускоренным развитием атеросклероза, как правило, с локализацией в корне аорты и других сосудистых бассейнах. Первые большие СС-события у пациентов с этим заболеванием часто случаются в подростковом возрасте, но возможны и в детском (у LDLR-отрицательных больных или не получающих лечения). Нередки случаи, когда дети с гомозиготной СГ умирают от острого инфаркта миокарда, развивающегося при физической нагрузке, поскольку к 12 годам их сосуды поражены атеросклерозом в такой же степени, как у людей в возрасте 60-70 лет. Поскольку заболевания аорты и ее надклапанных структур могут прогрессировать даже при снижении уровня ХС ЛПНП, рекомендован регулярный скрининг субклинических поражений аорты, сонных и коронарных артерий.

Лечение гетерозиготной СГ

Рекомендации по модификации образа жизни, в частности, относительно необходимости соблюдения диеты и отказа от курения, имеют большое значение при СГ, но они не являются альтернативой медикаментозной терапии. Важно понимать, что основой медикаментозного лечения СГ является статинотерапия. Статины пациентам с СГ назначают в высоких дозах, при необходимости добавляют эзетимиб, секвестранты желчных кислот, фибраты. При этом от начала статинотерапии напрямую зависят как риск развития серьезных СС-осложнений, так и общая выживаемость пациентов. Целевыми уровнями ХС ЛПНП у детей являются <3,5 ммоль/л, у взрослых – <2,5 ммоль/л; для взрослых с установленной ИБС или сахарным диабетом целевой уровень снижен до <1,8 ммоль/л. Пациентам с гетерозиготной СГ и верифицированной ИБС, резистентным к гиполипидемической терапии, рекомендованы экстракорпоральные методы терапии (плазмаферез, каскадная плазмофильтрация, гепаринпреципитация, селективная иммуносорбция).

Лечение гомозиготной СГ

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

В соответствии с консенсусом ESC/EAS (2014) лечение гомозиготной СГ фокусируется на комбинации коррекции образа жизни, статинотерапии (с или без других гиполипидемических препаратов) и экстракорпоральных методов терапии, если это возможно. Новые терапевтические возможности связаны с такими препаратами, как ломитапид, мипомерсен и алирокумаб, которые одобрены к применению Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA). Последний из этого списка препарат алирокумаб относится к группе ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизин/кексин тип 9 серин протеазы (PCSK9). Алирокумаб также рекомендован к одобрению Комитетом по лекарственным препаратам для медицинского применения Европейского Союза (CHMP). Данные рекомендации основаны на результатах исследования ODYSSEY, в котором алирокумаб при добавлении к высокодозовой статинотерапии у пациентов с гетерозиготной СГ и исходно высокими уровнями ХС ЛПНП продемонстрировал возможности дополнительного значимого (до 61% от исходных значений) снижения этого показателя и увеличения частоты случаев достижения его целевых значений (<1,8 ммоль/л) у пациентов высокого и очень высокого риска. При этом отмечена хорошая переносимость и приемлемый профиль безопасности препарата.

Внедрение в клиническую практику новых гиполипидемических средств со столь выраженным липидснижающим эффектом крайне важно для пациентов с СГ, у которых даже при использовании максимальных доз статинов трудно добиться снижения уровня ХС ЛПНП до целевого. Известно, что даже при удвоении дозы статинов уровень ХС ЛПНП снижается дополнительно только на 6%, и если для большинства пациентов с обычной дислипидемией этого достаточно, то для больных СГ, имеющих исходно очень высокие значения ХС ЛПНП, необходим гораздо более выраженный гиполипидемический эффект.

Следует отметить, что использование новых высокоэффективных нестатиновых препаратов означает более широкие перспективы для пациентов с СГ, которые плохо переносят статины и вынуждены принимать их в сниженных дозах или отменять. Проблемы плохой переносимости статинов, в частности, рассматриваются в недавно опубликованном консенсусе ScreenPro FN (T. Stulc, R. Ceska, A.M. Gotto, 2015), согласно которому непереносимость статинов можно констатировать при возникновении неблагоприятных симптомов, воспринимаемых пациентом как неприемлемые, и/или лабораторных изменениях, указывающих на неоправданный риск, связанный с приемом статинов. Авторы консенсусного документа выделяют полную и неполную непереносимость статинов. Первый вариант означает непереносимость приема последовательно статинов в их обычных и низких дозах; второй – непереносимость статинов в форме и дозировках, необходимых для достижения целевых уровней липидов (в том числе – самых высоких доз наиболее сильных статинов).

На мой взгляд, появление новых гиполипидемических препаратов, с отличным от статинов механизмом действия, позволяющих дополнительно и значимо снизить уровень ХС ЛПНП, стало еще одним революционным шагом в лечении СГ. Очень хочется надеяться, что благодаря реформированию системы здравоохранения и внедрению страховой медицины в недалеком будущем новейшие методы гиполипидемической терапии станут доступными для украинских пациентов.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

Рациональная антигипертензивная терапия: путь к успеху длиной в один шаг

В настоящее время требования к антигипертензивным препаратам повышаются в связи с увеличением количества больных с артериальной гипертензией (АГ) с различными сопутствующими состояниями и потенциальными рисками. Назначая антигипертензивную терапию, врачи стремятся выбрать препарат, который, помимо эффективного снижения уровня артериального давления (АД) и уменьшения сердечно-сосудистого риска, обеспечит дополнительные преимущества.

О подходах, позволяющих назначить антигипертензивную терапию с максимальной пользой, расширить спектр положительных эффектов и улучшить переносимость лечения, рассказывает **доктор медицинских наук, профессор Елена Геннадьевна Несукай (отдел некоронарных болезней сердца и ревматологии ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины)**.

АГ – основной модифицируемый фактор риска развития заболеваний сердца, сосудов и почек, а также один из принципиально важных триггеров сердечно-сосудистого и почечного континуумов. В связи с этим эффективность контроля АД в популяции рассматривается сегодня в качестве фактора, влияющего на уровень сердечно-сосудистой и отчасти почечной смертности как в национальном, так и в мировом масштабах. Какова ситуация с контролем АД в Украине?

– Достижение и поддержание уровня АД в пределах целевых значений в течение длительного периода представляет собой непростую задачу, особенно у пациентов с сахарным диабетом (СД) и/или поражением почек. Существенные трудности в достижении целевого уровня АД возникают также при лечении пожилых больных с изолированной систолической АГ (ИСАГ), что диктует необходимость использования у них более активных подходов к терапии АГ, а это может быть проблемным при наличии коморбидности и приеме большого количества лекарственных средств.

В Украине количество пациентов с АГ составляет более 12 млн, и в структуре заболеваемости трудоспособного населения Украины в 2014 году АГ имела наибольший удельный вес среди заболеваний системы кровообращения (54,8%). В отделе популяционных исследований ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» проанализирована 35-летняя динамика (1980-2015) в городской мужской популяции Украины, и согласно полученным результатам осведомленность пациентов о наличии у них АГ составляет 51,6%, охват медикаментозным лечением увеличился с 26,8 до 32,3%, а эффективность терапии за последние 5 лет повысилась с 9,6 до 16,1%. Распространенность АГ в сельской популяции увеличилась на 4% среди мужчин и на 7% среди женщин, осведомленность о наличии АГ возросла с 22 до 63%, охват медикаментозным лечением – с 6 до 43%, а его эффективность – с 3 до 11%. Изменилась и структура АГ: удельный вес АГ средней степени увеличился за счет уменьшения доли мягкой АГ, что свидетельствует о необходимости более жесткого и эффективного контроля АД (рис. 1).

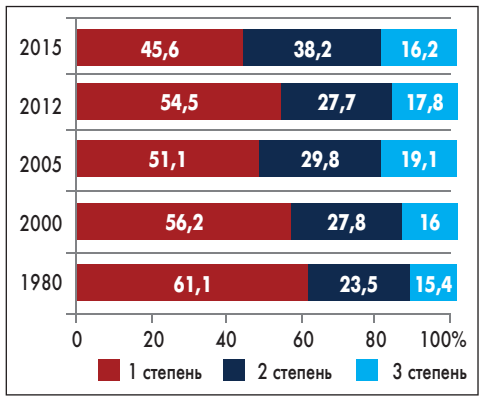


Рис. 1. Динамика структуры АГ по уровню АД (И.М. Горбась, Е.А. Кваша, И.П. Смирнова, 2015)

Какие антигипертензивные препараты назначают чаще всего в нашей стране в реальной практике?

– Как показали многочисленные эпидемиологические исследования, в Украине самыми популярными среди врачей антигипертензивными препаратами являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Это неслучайно, так как в крупных клинических рандомизированных исследованиях препараты данной группы продемонстрировали свою высокую эффективность в контроле АД, влиянии на исходы АГ и прогноз пациентов. В Украине наиболее востребованным ИАПФ является эналаприл: в этом отношении он превосходит других представителей группы (рис. 2). По данным проведенного ранее в Украине популяционного исследования (И.И. Биканова, А.П. Викторов, 2007), среди пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС) к лечению эналаприлом были привержены 15,1% мужчин и 22,4% женщин; среди пациентов с АГ и инфарктом миокарда (ИМ) – 8,7% мужчин и 12,5% женщин; среди пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения – 33,3% мужчин и 18,2% женщин.

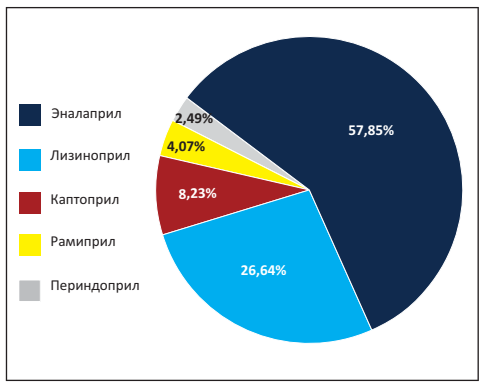


Рис. 2. Структура назначения ИАПФ в Украине (2015 г.)

Эналаприл уже давно присутствует на рынке Украины, но и сегодня занимает лидирующие позиции в структуре назначений у пациентов с АГ. В чем, на Ваш взгляд, заключаются причины сохранения высокой приверженности врачей к назначению этого препарата?

– Эналаприл был синтезирован в 1980 г. и является одним из наиболее изученных представителей своей группы в экспериментальных и клинических исследованиях. Эналаприл – эталонный препарат среди ИАПФ по эффективности снижения уровня АД, для которого накоплена огромная доказательная база в отношении клинической эффективности и безопасности, свидетельствующая о наличии у него важнейших «классовых» эффектов. Эналаприл обеспечивает оптимальный суточный профиль АД и защиту органов-мишеней, включая предотвращение и регресс гипертрофии левого желудочка, положительное влияние на функционирование эндотелия сосудистой стенки артерий и артериол, антиаритмический эффект, снижение внутриклубочковой гипертензии, сохранение фильтрационной функции почек, замедление развития гломерулосклероза и снижение риска развития почечной недостаточности. Кроме того, эналаприл обладает способностью предотвращать возникновение и прогрессирование таких заболеваний, как СД 2 типа и сердечная недостаточность (СН). Доказано, что длительный прием эналаприла способствует увеличению продолжительности и улучшению качества жизни пациентов с ИБС и хронической СН (ХСН). Таким образом, эналаприл улучшает прогноз на всех этапах сердечно-сосудистого континуума – от неосложненной АГ до терминальной стадии ХСН. Неудивительно, что данный препарат имеет наиболее широкий перечень показаний к применению и до настоящего времени остается востребованным – врачи уверены, что назначение эналаприла позволит эффективно контролировать уровень АД и снизить сердечно-сосудистый риск, а пациенты убеждаются в его высокой антигипертензивной эффективности и безопасности, сохраняют приверженность к лечению на протяжении длительного периода.

В каких ситуациях эналаприл необходимо использовать в комбинации с другими антигипертензивными препаратами? В чем заключаются преимущества комбинированной антигипертензивной терапии?

– Эффективность монотерапии антигипертензивными средствами разных классов в целом сопоставима: на лечение отвечают не более 40-50% пациентов с мягкой АГ, при более тяжелой АГ эффективность терапии прогрессивно снижается. Позиции комбинированной антигипертензивной терапии все больше укрепляются в современных рекомендациях: особенно часто такой подход применяется у больных с АГ с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, с СД, заболеваниями почек, а также показан у пациентов с систолическим АД (САД) ≥160 мм рт. ст. и диастолическим АД (ДАД) ≥100 мм рт. ст.

Преимущества комбинированной антигипертензивной терапии заключаются в следующем:

– при сочетании антигипертензивных препаратов с различными, но комплементарными механизмами действия достигается суммирование/потенцирование антигипертензивного эффекта, что ускоряет достижение целевого уровня АД и обеспечивает его длительный и устойчивый контроль;

– на фоне комбинированной антигипертензивной терапии усиливаются органопротекторные эффекты;

– назначение комбинации антигипертензивных средств способствует более быстрому и выраженному уменьшению сердечно-сосудистого риска (в частности, это было продемонстрировано в исследовании VALUE);

– использование комбинации препаратов позволяет снизить дозу каждого из компонентов и, следовательно, – риск развития побочных эффектов, что улучшает переносимость лечения, повышает приверженность больных к терапии и улучшает клинические исходы.

В современных европейских рекомендациях по лечению пациентов с АГ в качестве одной из рациональных антигипертензивных комбинаций предложена комбинация ИАПФ и блокаторов кальциевых каналов (БКК). Данную комбинацию F. Messerli в 1992 г. назвал «роллс-ройсом» современной антигипертензивной терапии, предвидя ее исключительно высокую эффективность. Преимущества комбинации ИАПФ и БКК по сравнению с сочетанным применением ИАПФ и диуретика были подтверждены в крупном международном исследовании ACCOMPLISH (the Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension).

ИАПФ и БКК свойственно синергическое влияние на различные прессорные системы, а также подавление активации контрегуляторных механизмов, что обеспечивает большую степень снижения уровня АД по сравнению с монотерапией. Немаловажно, что при совместном применении указанных препаратов отмечена более низкая частота развития побочных эффектов. ИАПФ нейтрализуют рефлекторную активацию симпатоадреналовой системы, уменьшая вероятность развития тахикардии – побочного эффекта, характерного для БКК. Кроме того, наличие у ИАПФ венодилатирующих свойств способствует уменьшению частоты возникновения периферических отеков, появляющихся в результате артериолярной дилатации при приеме БКК. С другой стороны, БКК благодаря натрийуретическому действию создают возможность для выработки достаточного количества натрия и усиливают антигипертензивный эффект ИАПФ. По данным метаанализа исследований с участием 17 206 пациентов, при сочетанном применении блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и БКК вероятность развития периферических отеков уменьшалась на 38% по сравнению с монотерапией БКК, а частота отмены терапии снижалась более чем в 2 раза (Makani H. и соавт., 2011).

Помимо усиления антигипертензивного эффекта и повышения безопасности терапии, назначение комбинации ИАПФ и БКК обеспечивает еще одно преимущество в виде взаимодополнения и усиления их органопротекторных эффектов. Так, ИАПФ превзошли БКК в снижении риска развития ХСН, им принадлежит первенство в уменьшении риска возникновения острого ИМ и СД 2 типа. В то же время в метаанализе, включившем 175 634 больных с АГ, было продемонстрировано, что БКК дигидропиридинового ряда более выраженно снижают риск развития инсульта по сравнению с другими антигипертензивными средствами, независимо от степени снижения уровня АД (Costanzo P. и соавт., 2009). Таким образом, применение комбинации ИАПФ и БКК позволяет расширить органопротекторные эффекты антигипертензивной терапии, что является одним из определяющих факторов в улучшении прогноза.

Важным этапом в совершенствовании подходов к лечению пациентов с АГ стало создание фиксированных двухкомпонентных комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов. Преимущества ФК состоят в уменьшении количества принимаемых таблеток и простоте их назначения, что значительно улучшает приверженность к лечению. Немаловажным является взаимное уменьшение частоты побочных реакций, поскольку в силу синергизма действия в ФК используются меньшие дозы препаратов. По данным метаанализа S. Bangalore и соавт., назначение ФК уменьшает риск несоблюдения режима приема на 26% по сравнению с использованием свободной комбинации лекарственных средств. Кроме того, наличие ФК уменьшает вероятность назначения нерациональных сочетаний.

Примером рациональной ФК антигипертензивных препаратов является препарат Энеас, в состав которого входят два компонента: ИАПФ – эналаприл 10 мг и БКК – нитрендипин 20 мг. В клиническом исследовании указанное сочетание доз оказалось наиболее эффективным и безопасным среди 16 дозовых комбинаций эналаприла и нитрендипина: снижение ДАД и САД в среднем составило 14,3 и 16,9 мм рт. ст. соответственно, средний показатель частоты ответа на терапию – 71% (Alejandro Roca-Cusachs и соавт., 2001). Таким образом, антигипертензивную эффективность данной комбинации оценивали в специальном исследовании, результаты которого обосновывают целесообразность сочетанного применения эналаприла и нитрендипина в дозах 10 и 20 мг соответственно.

Расскажите, пожалуйста, подробнее о свойствах нитрендипина. В каких исследованиях были продемонстрированы дополнительные преимущества, которые может обеспечить применение данного представителя группы БКК?

– Нитрендипин – производное 1,4-дигидропиридина, БКК II поколения с преимущественно вазодилатирующим эффектом, специфически связывается с мембранными рецепторами, регулирующими функцию потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа, и вызывает системную вазодилатацию, уменьшение общего сосудистого сопротивления и снижение уровня АД.

Эффекты ФК эналаприла и нитрендипина были изучены в ходе рандомизированного двойного слепого исследования Syst-Eur, в которое включили 4695 больных с ИСАГ старше 60 лет из 23 европейских стран. На первом этапе пациенты получали либо нитрендипин (10-40 мг/сут) с возможным добавлением эналаприла (5-20 мг/сут) и диуретика гидрохлортиазида (12,5-25 мг/сут), либо плацебо. Исследование было прекращено

досрочно, поскольку в группе нитрендипина на фоне снижения САД было выявлено достоверное снижение риска развития инсульта на 42% и сердечно-сосудистых осложнений на 31% (Staessen J.A. и соавт., 1997). В дальнейшем 4227 больных (как из группы нитрендипина, так и из группы плацебо) приняли участие в открытом исследовании Syst-Eur II, в рамках которого всем пациентам назначался нитрендипин. В результате лечения снижение САД до целевого уровня (≤150 мм рт. ст.) было достигнуто у 80% больных. В среднем продолжительность участия пациентов в исследованиях Syst-Eur и Syst-Eur II составила 6,28 года, на фоне применения нитрендипина было отмечено дальнейшее уменьшение риска развития инсульта на 28%, сердечно-сосудистых осложнений – на 15%. Субанализ результатов у больных с СД показал снижение смертности вследствие сердечно-сосудистых причин на 70%, риска развития инсульта – на 69%; кроме того, применение нитрендипина сопровождалось уменьшением выраженности микроальбуминурии.

Не менее интересны и результаты последующего 10-летнего наблюдения за 4227 участниками исследования Syst-Eur, которые продемонстрировали способность нитрендипина снижать риск развития деменции на 55% (Forette F. и соавт., 2002). Известно, что БКК обладают церебропротекторными свойствами, для них доказано наличие антиатеросклеротического эффекта – они способны уменьшать толщину комплекса интима-медиа и замедлять рост атеросклеротических бляшек. Кроме того, появились экспериментальные данные, свидетельствующие о способности БКК улучшать транспорт через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) β-амилоида – белка, составляющего основу сенильных бляшек в сосудах головного мозга, которые играют важную роль в развитии деменции и болезни Альцгеймера (БА). Известно, что способность влиять на клиренс β-амилоида наиболее выражена у нитрендипина, тогда как отсутствует у амлодипина, фелодипина, исрадипина, нифедипина (Corbin Bachmeier, 2011). В целом нейропротекторный эффект нитрендипина реализуется посредством трех механизмов: 1) торможения транспорта кальция в нейроны головного мозга (предотвращает нарушения кальциевого гомеостаза – одного из звеньев патогенеза БА); 2) проникновения через ГЭБ и накопления в участках головного мозга, чаще всего поражающихся при БА – коре, таламусе и гиппокампе; 3) увеличения синтеза нейротрансмиттеров, количество которых уменьшается при деменции (Ж.Д. Кобалава и соавт., 2005).

Доказанный нейропротекторный эффект нитрендипина существенно расширяет круг пациентов с АГ, которым можно назначить препарат Энеас. Комбинацию эналаприла и нитрендипина можно использовать в разных возрастных группах при различных патогенетических вариантах АГ и ассоциированных состояниях для обеспечения органопротекции и улучшения прогноза у больных с АГ, в том числе с высоким риском развития когнитивных нарушений.

Важным требованием, которое предъявляется к антигипертензивным препаратам на современном этапе, является способность поддерживать антигипертензивный эффект в течение 24 ч, то есть до приема следующей дозы. Обеспечивает ли Энеас суточный контроль АД?

– Суточный мониторинг АД у пациентов, принимавших Энеас, продемонстрировал эффективный равномерный контроль АД на протяжении 24 ч, нормализацию циркадного ритма и устранение наиболее опасных утренних повышений АД. Установлено, что при однократном приеме препарата Энеас в течение суток соотношение корыто/пик – Т/Р (минимальная/максимальная эффективность в течение 24 ч) для данной комбинации составляет 80% и 70% для систолического и диастолического АД соответственно – рис. 3 (при минимальном требуемом значении Т/Р >50%), что обосновывает эффективное антигипертензивное действие на протяжении суток (Sierra et all. Journal of Humans Hypertension, 2004, 18, 215-222). Препарат Энеас в постмаркетинговых исследованиях IV фазы, проводившихся в Германии, Испании и Австрии, продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость. В результате 3-месячного

Рис. 3. Эффективный контроль АД при приеме 1 раз в сутки (Sierra et al . Journal of Humans Hypertension, 2004)

курса лечения среднее снижение САД и ДАД в разных клинических центрах составляло 26-29 и 13-15 мм рт. ст. соответственно.

Для каких категорий пациентов назначение препарата Энеас наиболее предпочтительно?

– Энеас – это единственная уникальная ФК нитрендипина и эналаприла в оптимальных дозировках, которая может применяться у широкого круга пациентов с АГ и ассоциированными заболеваниями, в том числе для снижения риска развития когнитивных нарушений и деменции. Метаболическая нейтральность обоих компонентов комбинации позволяет использовать ее у больных с углеводными и липидными нарушениями.

Учитывая уникальные свойства и преимущества препарата Энеас, его можно назначать:

– пациентам с длительной АГ, не контролируемой с помощью монотерапии препаратами в адекватных дозах или любой другой комбинации препаратов;

– пациентам с АД >160/100 мм рт. ст. или с высоким/очень высоким сердечно-сосудистым риском, нуждающимся в достаточно быстром снижении АД (стартовая терапия);

– пациентам пожилого возраста с ИСАГ, в том числе для уменьшения риска развития когнитивных расстройств;

– пациентам с АГ и повышенным уровнем холестерина или метаболическим синдромом, которым показано назначение ФК с нейтральным метаболическим профилем;

– пациентам с АГ и СД или болезнью почек, которым необходим жесткий контроль АД.

Таким образом, Энеас – рациональная ФК, соответствующая всем основным требованиям: механизмы действия нитрендипина и эналаприла являются взаимодополняющими; антигипертензивная эффективность комбинации выше по сравнению с таковой монотерапии каждым компонентом отдельно; препарат обладает хорошей переносимостью; аддитивный эффект в отношении нежелательных явлений отсутствует; комбинация метаболически нейтральна. Препарат Энеас обеспечивает различные органопротекторные эффекты, положительное влияние на прогноз у пациентов с АГ и может быть назначен широкому кругу больных на любом этапе развития сердечно-сосудистого континуума.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

UA/XMP/0216/0013

Короткая инструкция по медицинскому применению препарата Энеас. Действующее вещество: enalapril maleate; nitrendipine. **Лекарственная форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтическая группа.** Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в комбинации с антагонистами кальция. Код АТХ С09ВВ06. **Фармакологические свойства.** Эналаприл и нитрендипин оказывают взаимодополняющее действие. Эналаприла малеат конкурентно ингибирует активность АПФ, тем самым снижает скорость превращения ангиотензина I в ангиотензин II, который оказывает выраженное сосудосуживающее действие и стимулирует секрецию альдостерона в коре надпочечников. Нитрендипин — антагонист кальция, производный 1,4-дигидропиридина. Путем снижения внутриклеточной концентрации кальция в клетках нитрендипин снижает сократимость мышц сосудов, расширение периферических артерий снижает общее периферическое сопротивление и патологически повышенное артериальное давление (АД). **Показания.** Лечение эссенциальной артериальной гипертензии у пациентов, которые нуждаются в комбинированной терапии. **Побочные реакции.** Приливы жара, отеки, головная боль, кашель. **Категория отпуска.** По рецепту. **Производитель:** «Феррер Интернациональ, С.А.», Испания. **Р. с. МЗ Украины:** №UA/10389/01/01. Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для публикации в специализированных изданиях, для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

1. Sierra et al. Clin Drug invest 2009, 29(7) 459–469. 2. Thijs L. et al. Journal of Hypertension 2010, 28. 3. Forette F. Arch Intern Med.2002 Oct 14;162(18):2046–52. * Stassen J. et al. Lancet, September 13, 1997; 350: 757–64.

ООО «Такеда Украина»: 03150, г. Киев, ул. Красноармейская, 55-Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

UA/XMP/0116/0002

С.М. Стаднік, к. мед. н., Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів

Можливості корекції когнітивних розладів при пароксизмальній формі фібриляції передсердь на тлі гіпертонічної хвороби

С.М. Стаднік

Протягом останніх десятиліть і донині в нашій країні зберігається тенденція до зростання рівня смертності та інвалідизації, зниження соціально-трудової адаптації населення внаслідок серцево-судинних захворювань (ССЗ). Найбільш поширеними ССЗ є гіпертонічна хвороба та ішемічна хвороба серця, третє місце посідають порушення ритму серця (ПРС). За останні 30 років спостерігається різке збільшення частоти ПРС, особливо в економічно розвинених країнах. На сьогодні госпіталізації внаслідок пароксизмів фібриляції передсердь (ФП) становлять понад 1/3 госпіталізацій з приводу ПРС [3].

Серед ССЗ за поширеністю артеріальна гіпертензія (АГ) посідає перше місце. Вона належить до «хвороб цивілізації». АГ є найбільш важливим глобальним фактором ризику розвитку кардіо- і цереброваскулярних захворювань та зростання рівня смертності. Це повною мірою стосується і раптової серцевої смерті, причому простежується чіткий зв'язок між її частотою та рівнем артеріального тиску (АТ). Для пацієнтів з АГ характерним є широкий спектр надшлуночкових і шлуночкових ПРС, починаючи від екстрасистолії і закінчуючи ФП, шлуночковою тахікардією або раптовою аритмогенною смертю [5].

За даними офіційної статистики, в Україні зареєстровано понад 11 млн осіб з АГ, що становить 29,9% дорослого населення. Однак існують певні розбіжності між даними офіційної статистики і результатами епідеміологічних досліджень, які свідчать, що частина хворих з підвищеним АТ в Україні залишаються невиявленими. Так, під час досліджень, проведених у ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», встановлено, що підвищений (>140/90 мм рт. ст.) АТ мають майже 36% дорослого населення. Таку саму кількість гіпертензивних хворих реєструють в інших європейських країнах та США.

Стандартизований за віком показник поширеності АГ серед міського населення України становить 29,3%; серед чоловіків – 32,5%, серед жінок – 25,3%. У сільській популяції частота АГ досягає 36,3%; серед чоловіків – 37,9%, серед жінок – 35,1%.

Серед осіб з підвищеним АТ про наявність захворювання знають 67,8% сільських і 80,8% міських жителів, лікуються відповідно 38,3 та 48,4%, ефективність лікування становить 8,1 і 18,7%. Отже, ситуація щодо контролю АГ незадовільна як у сільській, так і в міській популяції, проте в сільській місцевості вона вкрай несприятлива [6].

На сьогодні у структурі причин смертності населення України рівень смертності від хвороб системи кровообігу збільшився і становить 55,4%, з них на частку цереброваскулярних захворювань – одного з основних ускладнень АГ – припадає 37,6%.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у 2008 році у світі від ССЗ померли 17,3 млн осіб. До 2030 року ця цифра становитиме 23,6 млн осіб, переважно за рахунок хвороб серця і судин та їх ускладнень, у тому числі інсульту, які, за прогнозами, залишаться основними причинами смерті населення земної кулі (ВООЗ, 2011).

У Фремінгемському дослідженні встановлено, що АГ є значущим незалежним предиктором ФП, що збільшує ризик її виникнення у 1,5 раза [14].

ФП – складне порушення ритму, різновид надшлуночкової тахіаритмії з хаотичною електричною активністю передсердь із частотою імпульсів 350-700 на 1 хв, що виключає можливість їх координаторного скорочення. За частотою розвитку ФП посідає друге місце після екстрасистолій і становить до 40% усіх аритмій. У загальній популяції ФП зустрічається у 1-2% випадків, причому з віком захворюваність на цю патологію зростає. Так, результати багатоцентрових досліджень свідчать про те, що поширеність цієї патології становить приблизно 0,5% у віці до 60 років, 5% – після 60 років і понад 10% – після 75 років, причому ФП частіше реєструють у чоловіків.

В Європі кількість пацієнтів, що страждають на ФП неклапанної етіології, яка виникає переважно на фоні АГ, становить понад 6 млн осіб (порівняно з 2006 роком – 4,5 млн), і на тлі постаріння населення поширеність цього стану у найближчі 50 років може зрости удвічі [4, 11].

Епідеміологічні та клінічні дані свідчать про те, що наявність ФП є одним з основних незалежних факторів ризику розвитку інсульту, збільшує ймовірність його виникнення у 3-5 разів, а це щороку близько 3 млн пацієнтів [7].

Небезпека ФП для пацієнта пов'язана з можливістю виникнення серйозних ускладнень: порушення гемодинаміки з розвитком серцевої недостатності і тромбоемболій. ФП – причина понад 85% випадків тромбоемболії в артерії великого кола кровообігу, джерелом якої є внутрішньосерцеві тромби; 2/3 тромбоемболів потрапляють у судини головного мозку. Ймовірно, на тлі АГ безсимптомні епізоди аритмії певний час залишаються непомітними. Ризик розвитку інсульту у хворих з нелікованою ФП зростає приблизно в 5 разів і становить близько 35% [21].

Кардіоцеребральні ускладнення ФП не обмежуються лише розвитком гострого інсульту з вираженим вогнищевим неврологічним дефіцитом. В останні роки значна увага приділяється порушенням вищих мозкових функцій, що виявляється емоційними і когнітивними розладами, ступінь вираження яких може коливатися від субклінічних відхилень, що діагностуються тільки під час спеціалізованих нейропсихологічних досліджень, до деменції.

У великих закордонних когортних дослідженнях останніх років доведено взаємозв'язок ФП і порушень когнітивної сфери. Виявлено, що когнітивний статус у хворих з ФП значно нижчий, ніж в осіб, у яких було зареєстровано синусовий ритм. Когнітивні розлади спостерігалися у 43% пацієнтів з ФП і лише у 14% осіб із синусовим ритмом. У дослідженні за участю 952 осіб віком 69-75 років у пацієнтів з ФП відзначали достовірно більш низькі середні бали за тестами оцінки когнітивних функцій. Взаємозв'язок між ФП і когнітивними розладами не залежав від наявності інсульту, цукрового діабету, підвищення АТ і попереднього інфаркту міокарда [11].

За даними Роттердамського дослідження за участю 6584 осіб віком від 55 до 106 років, після корекції за статтю та віком відносний ризик розвитку деменції у хворих з ФП становив 2,3%, зниження когнітивних функцій – 1,7%. Кумулятивний ризик розвитку деменції у хворих з ФП становив 2,7% через 1 рік і 10,5% через 5 років. В інших дослідженнях також отримано схожі дані про підвищення ризику розвитку деменції за наявності ФП [12].

J.L. Halperin і співавт. встановили, що 15-20% випадків ішемічного інсульту зумовлено наявністю у хворих ФП, причому розвиток «німих» інфарктів мозку у 15% пацієнтів відбувається також на тлі ФП [12]. У дослідженні SPINAF близько 15% неврологічно асимптомних пацієнтів мали доведені один або кілька «німих» мозкових інфарктів [9]. Такі асимптомні «німі» інсульти часто призводять до розвитку когнітивного дефіциту у зазначеної категорії пацієнтів, а це в подальшому спричиняє 20-25% випадків судинної деменції, яка ще більше ускладнює перебіг основного захворювання і зумовлює розвиток інвалідності [13, 15].

E. O'Connel і співавт. вважають постійну форму ФП головним предиктором порушень когнітивної сфери. Однак патогенетична залежність когнітивних розладів від стану церебральної перфузії при інших формах ФП на фоні АГ залишається недостатньо вивченою [18]. Більше того, є дані про відсутність достовірного зв'язку між показниками нейрокогнітивної функції у хворих з ФП та пацієнтів контрольної групи [19]. Аргументом на користь існування причинно-наслідкового зв'язку між цереброваскулярними порушеннями і когнітивними розладами могла б стати наявність односпрямованої динаміки цих процесів під впливом їх фармакологічної або немедикаментозної корекції. Однак представлені в літературі роботи такого плану поодинокі, і результати подібних досліджень досить суперечливі [20].

За останнє десятиліття проведено багато досліджень, присвячених когнітивному дефіциту на фоні серцево-судинної патології, але так і не досягнуто консенсусу щодо тактики ведення пацієнтів із цією патологією для профілактики цереброваскулярних ускладнень [17].

З практичної точки зору оцінку судинної ланки патогенезу когнітивної дисфункції слід розглядати як один із перспективних шляхів раннього прогнозування інтелектуально-мнестичних розладів, які протягом тривалого часу можуть бути безсимптомними. Виходячи з гіпотези про причинно-наслідковий зв'язок цереброваскулярної недостатності з порушенням пізнавальних процесів, визначення кількісних показників перфузії головного мозку можна використовувати не тільки для прогнозування розвитку нейрокогнітивного дефіциту, а й для вибору тактики його своєчасної патогенетично обґрунтованої корекції.

Порушення когнітивних процесів, що не призводять до соціальної дезадаптації, класифікуються як додементні форми зміни інтелекту. Інтерес до них зумовлений очевидним збільшенням поширеності деменції за останні десятиліття.

Слід зауважити, що дані про поширеність судинної деменції мають досить приблизний характер, і цьому питанню присвячено порівняно невелику кількість робіт. Ті цифри, які наводяться в літературі, отримано переважно в дослідженнях, проведених у стаціонарах, куди госпіталізуються хворі з тяжкою судинною деменцією [2].

У низці наукових досліджень [6] встановлено, що у пацієнтів, старших 60 років, суб'єктивні розлади пам'яті та розумова втомлюваність спостерігаються у 83% випадків (і в понад 90% осіб, старших 80 років), а об'єктивно підтверджуються за допомогою тестів когнітивні розлади різного ступеня вираження – у 68% пацієнтів. Помірні і легкі когнітивні розлади (додементні розлади) становлять 44%.

Отримані дані цілком можна порівняти з результатами інших досліджень, які показали, що виражені додементні когнітивні розлади можуть виникати в 11-25% осіб похилого віку (м'яке когнітивне зниження – доклінічна стадія хвороби Альцгеймера) [1, 8], а розлади пам'яті з відхиленням від «молодої» норми на одну і більше стандартну девіацію – у 39-82% осіб похилого віку залежно від віку (максимум після 80 років) [16].

З цих позицій особливого значення набуває епідеміологічний підхід до вивчення значеної патології, що дозволяє оцінити масштаби проблеми, сформувати цілісне уявлення про неї і визначитися щодо ієрархії пріоритетів дій медичної науки і практики.

Метою нашої публікації є аналіз випадку успішної корекції когнітивних розладів у пацієнта віком 63 роки, який страждає на АГ і пароксизмальну форму ФП на фоні комплексної раціональної терапії.

Актуальність цієї теми визначається несприятливим прогнозом для подальшої життєдіяльності пацієнта в найближчому майбутньому без агресивного і своєчасного комплексного лікування.

Клінічний випадок

Пацієнт Р., 1951 року народження, звернувся в клініку в січні 2014 р. зі скаргами на погане самопочуття, підвищення АТ до 180/100 мм рт. ст., що супроводжувалося головним болем, запамороченням, шумом у вухах. Також турбували напади серцебиття, що виникали раптово, без видимої причини, тривали близько 2-3 год, минали самостійно або після прийому препаратів (валідол, корвалол, бісопролол 5 мг).

З анамнезу відомо, що епізоди підвищення АТ >140/90 мм рт. ст. регулярно спостерігаються упродовж понад 10 років. В останні 5 років на тлі прийому периндоприлу 10 мг рівень АТ постійно становить 150/90 мм рт. ст. Напади раптового серцебиття виникають 2-3 рази на рік протягом 3 років; їх частота збільшилася в останні 6 міс. На електрокардіограмі, знятій у момент пароксизму, – ФП, тахісистолічний варіант з частотою серцевих скорочень 130 за хвилину. Зі слів хворого, самопочуття під час нападу різко погіршувалося – з'являлися запаморочення та слабкість, що ускладнювало повсякденну активність. Також спостерігалися погіршення розумової працездатності, труднощі концентрації уваги або зосередження; підвищена втомлюваність при розумовій роботі; відчуття порожнечі в голові, труднощі підбору слів для вираження власних думок.

Пацієнт спостерігався у лікаря за місцем проживання, лікувався нерегулярно. Звернувся до кардіолога для обстеження та підбору адекватної терапії. Сімейний анамнез обтяжений: мати страждала на АГ і померла у віці 65 років від інсульту.

Під час огляду звертала на себе увагу наявність абдомінального ожиріння. Маса тіла – 98 кг, зріст – 172 см, індекс маси тіла – 33,1 кг/м^2, окружність талії – 94 см. При фізикальному обстеженні – стан задовільний. Периферичні набряки відсутні. У легенях дихання везикулярне, хрипи не визначаються. Частота дихання – 16 за хвилину. Тони серця ослаблені, ритм правильний, акцент II тону над аортою. Ліва межа відносної тупості серця розташовувалася по лівій серединно-ключичній лінії. АТ 180/100 мм рт. ст., pulsus durus, 68 уд/хв. Живіт м'який, безболісний. Симптом Пастернацького негативний з обох боків.

Тест 6-хвилинної ходьби – 568 кроків, що свідчить про відсутність у пацієнта хронічної серцевої недостатності. Індекс оцінки симптомів, пов'язаних із нападом ФП, оцінювався III класом за класифікацією Європейської асоціації серцевого ритму (EHRA): виражені симптоми, нормальна повсякденна активність утруднена.

Оцінку когнітивних функцій здійснювали за допомогою шкали короткого дослідження психічного статусу (Mini-Mental State Examination, MMSE) – 26 балів, тестів на мовну активність (тест на вільні та спрямовані асоціації: фонетичні (слова, що починаються на «л», промовити за 1 хв) – 12, семантичні (назви рослин) – 15); за опитувальником McNair і Kahn (опитувальник самооцінки пам'яті) – 52 бали, що відповідає зниженню показників когнітивної функції [10].

За даними електрокардіографії (ЕКГ) на момент огляду – ритм синусовий, відхилення електричної осі серця вліво, неповна блокада лівої ніжки пучка Гіса. Індекс Соколова-Лайона – 26 мм.

Під час ультразвукового дослідження серця виявлено: аорта ущільнена, ліве передсердя – 40 мм, кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка (ЛШ)– 58 мм, фракція викиду за Тейхольцом – 52%, товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу – 11 мм, задня стінка ЛШ в діастолу – 12 мм, індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) – 142,8 г/м^2. Діастолічна дисфункція міокарда 1 типу.

При холтерівському моніторуванні ЕКГ за добу, велоергометрії ішемічних змін не виявлено. Під час дослідження на тлі синусового ритму спостерігали поодинокі шлуночкові екстрасистоли (232), поодинокі надшлуночкові екстрасистоли (15), з них на день – 10, парних – 3, короткий пароксизм ФП із частотою серцевих скорочень 138 уд/хв.

Під час лабораторного обстеження виявлено ознаки атерогенної дисліпідемії з підвищенням рівня загального холестерину до 314 мг/дл, ліпопротеїдів низької щільності – до 218 мг/дл, ліпопротеїдів високої щільності – до 54 мг/дл і гіпертригліцеридемію до 165 мг/дл. Рівень глюкози в межах норми – 5,7 ммоль/л. Рівень тиреотропного гормона крові – 2,8 мОд/л.

Для визначення прогностичної оцінки ризику розвитку ускладнень ССЗ у хворого та встановлення клінічного діагнозу було необхідним проведення стратифікації за факторами ризику при АГ. Як було наведено вище, у пацієнта виявляли такі фактори ризику: атерогенна дисліпідемія, сімейний анамнез ССЗ, ожиріння I ст.; ураження органів-мішеней у вигляді ехокардіографічних ознак гіпертрофії ЛШ: ІММЛШ >110 г/м^2, товщина задньої стінки в діастолу – 12 мм.

Клінічний діагноз був сформульований таким чином: Гіпертонічна хвороба II стадії, 3-й ступінь. Гіпертензивне серце. Ризик 3 (високий). Пароксизмальна форма ФП, тахісистолічний варіант. Ожиріння I ступеня. Дисліпідемія.

Хворому було надано дієтичні рекомендації, призначено комбіновану терапію (варфарин з підбором дози за міжнародним нормалізованим співвідношенням), аміодарон за схемою з метою профілактики пароксизмів ФП, валсартан 160 мг, гідрохлортіазид 12,5 мг, амлодипін 5 мг, симвастатин 40 мг).

На тлі лікування через 3 міс спостерігалася позитивна динаміка у стані пацієнта – клінічно пароксизми ФП не виникали, АТ стабілізувався на цільових цифрах (110-140/70-90 мм рт. ст.). Під час ультразвукового дослідження серця виявлено: аорта ущільнена, ліве передсердя – 40 мм, кінцевий діастолічний розмір ЛШ – 54 мм, фракція викиду за Тейхольцом – 60%, товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу – 10 мм, задня стінка ЛШ в діастолу – 11 мм, ІММЛШ – 131,5 г/м^2. Діастолічна дисфункція міокарда 1 типу.

При холтерівському моніторуванні ЕКГ ішемічних змін не зареєстровано. За час дослідження на тлі синусового ритму спостерігали поодинокі надшлуночкові екстрасистоли – 48, з них парних – 1, групових – 1.

Під час дуплексного дослідження брахіоцефальних судин виявлено стеноз правої і лівої внутрішніх сонних артерій 35 і 40% відповідно.

Через 3 міс лікування зафіксовано підвищення оцінки за короткою шкалою психічного статусу на 2 бали, за тестами на мовну активність: семантичні – на 2 бали кожний, за опитувальником McNair і Kahn (опитувальник самооцінки пам'яті) – 40 балів, що відповідає зниженню показників когнітивної функції.

Розглянутий нами клінічний випадок демонструє можливість діагностики когнітивного зниження на підставі скринінг-тестування та успішного комплексного лікування.

Висновок

Таким чином, у реальній клінічній практиці у пацієнтів з АГ, ускладненою ФП, доцільно на ранніх етапах хвороби активно досліджувати когнітивну функцію для оптимізації лікування, а також у якості спроби уповільнити прогресування захворювання і тим самим запобігти розвитку цереброваскулярних ускладнень.

Особливості когнітивної сфери пацієнтів з пароксизмальною формою ФП неодмінно слід враховувати в рутинній практиці терапевта і кардіолога. З одного боку, у разі виявлення у хворого пароксизмів ФП патогенетично обґрунтованим є раннє застосування препаратів з вазоактивними, нейропротекторними та метаболічними властивостями для корекції кардіоцеребральних ускладнень. З іншого боку, необхідними є підбір і призначення засобів, що зменшують психовегетативні розлади, для підвищення якості антиаритмічної протирецидивної терапії.

Література

1. Гаврилова С.И. Мягкое когнитивное снижение – доклиническая стадия болезни Альцгеймера? / С.И. Гаврилова // Фармакотерапия болезни Альцгеймера. – М., 2003.
2. Дамулин И.В. Сосудистая деменция // Медэксперт Институт поликлинической медицины. – 2009. – № 4 (6). – С. 38-42.
3. Ена Л.М. Артериальная гипертензия и нарушения ритма сердца / Л.М. Ена, В.Е. Кондратюк, И.В. Мундрук // Український кардіологічний журнал. – 2011. – № 4. – С. 108-117.
4. Рекомендации ВНОК и ВНОА по диагностике и лечению ФП 2011 год // Рациональная фармакотерапия в Кардиологии. – 2011. – № 4, прил.
5. Чазова И.Е. Комбинированная терапия артериальной гипертонии / И.Е.Чазова, Л.Г.Ратова. – М.: Медиа Медика, 2007. – 183 с.
6. Шальнова С.А. Артериальная гипертензия и приверженность терапии / С.А. Шальнова // Врач. – 2009. – № 12. – 39-42.
7. Atlas of Heart Disease and Stroke, World Health Organization, September 2004. Viewed Dec 2010 at http://www.who.int / cardiovascular_diseases/ en/cvd_atlas_15_ burden_stroke.pdf.
8. DiCarlo A. // J Am Geriatr Society. – 2000. – Vol. 48. – P. 775-882.
9. Ezekowitz M.D. Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrill ation Investigators / M.D. Ezekowitz // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P. 2178-2182.
10. Folstein M.F. Mini-Minimental state. A ctical method for grading the cognitive prastate of patients for the clinician / M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. McHugh // J. Psychiatric Res. – 1975. Vol. 12, № 3. – P. 189-198.
11. Fuster V. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation executive-summary / V. Fuster // Circulation. – 2006. – Vol. 14 – P. 700-752.
12. Halperin J.L. Atrial fibrillation and stroke: new ideas, persistent dilemmas / J.L. Halperin, R.G. Hart // Stroke. – 1988. – Vol. 19. – P. 937-941.
13. Heinrich P. Mattle Long-Term Outcome after stroke due to Atrial Fibrillation / P. Heinrich // Cerebrovask. Dis. – 2003. – Vol. 6 (Suppl.). – P. 3-8.
14. Kannel W.B. Coronary heart disease and atrial fibrillation: The Framingham Study / W.B. Kannel // AM Heart J. – 1983. – Vol. 106. – P. 389-396.
15. Knecht S. Atrial fibrillation in stroke-free patiens is associated with memory impairment and hippocampal atrophy / S. Knecht // Eur Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 2125-2132.
16. Larrabee G.J., Crook T.H. // Int Psychogeriatr. – 1994. – Vol. 6. – P. 95-104.
17. Nabauer M. // The Registry of the German Competence NETwork on atrial fibrillation: patient characteristics and initial management. – 2009. – Vol. 11. – P. 423-434.
18. O'Connel E. Atrial Fibrillation and cognitive function: case-control stady / E. O'Connel // J Neurol Neurosurg Psych. – 1998. – Vol. 65 – P. 386-389.
19. Park H. Non-valvular atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study / H. Park // Age Ageing. – 2007 Mar. – Vol. 36 (2). – P. 157-163.
20. Van der Flier. Cognitive impairment in AD and mild cognitive impairment is associated with global brain damage // Neurology. – 2004. – Vol. 59. – P. 874-879.
21. Wolf P.A. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study / P.A. Wolf, R.D. Abbott, W.B. Kannel // Stroke. – 1991. – Vol. 22 (8). – P. 983-988.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2016 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України на 2016 рік у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28:

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

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

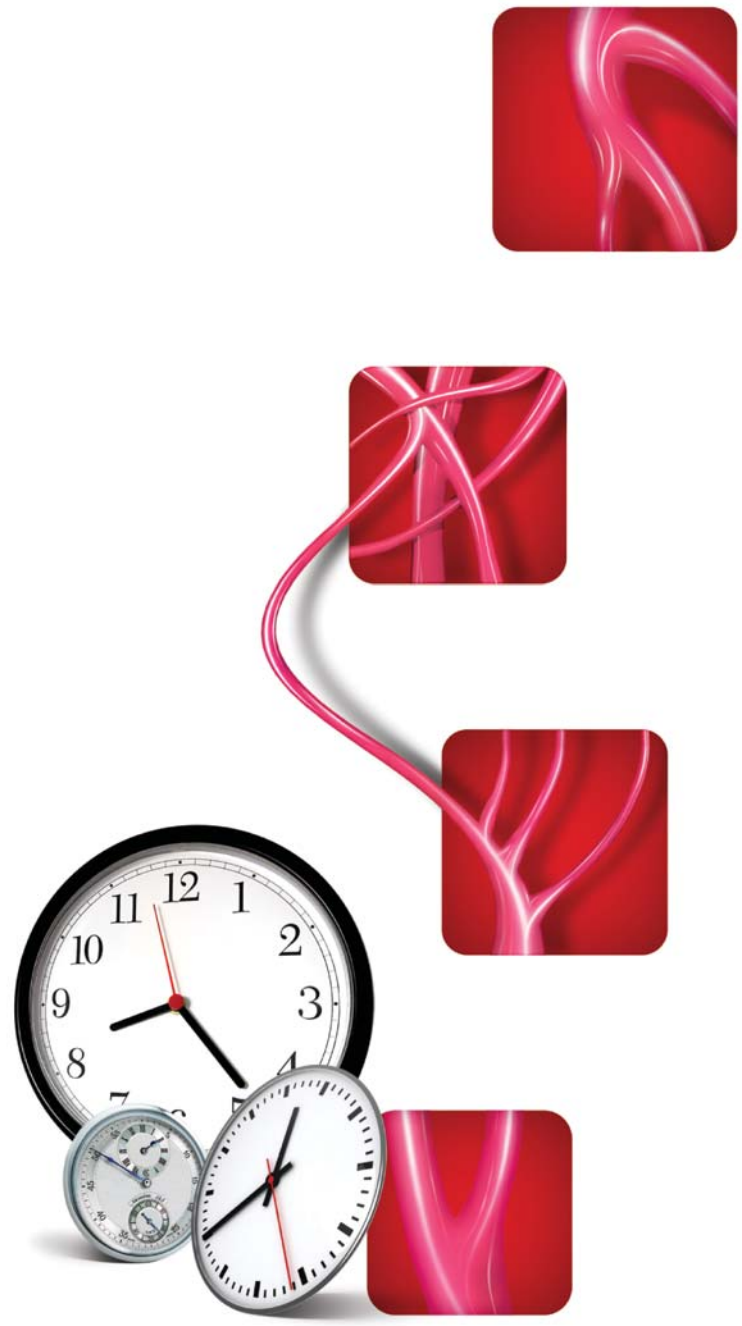
Для редакційної передплати на видання необхідно:
• перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами:
р/р 26000052613363 ФКВ «ПРИВАТБАНК», РОЗРАХУНКОВИЙ ЦЕНТР, МФО 320649 , код ЄДРПОУ 38419785
• надіслати копію квитанції, яка підтверджує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

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2
Телефон відділу передплати (044) 364-40-28,
e-mail: podpiska@health-ua.com

Повідомлення
Дата здійснення операції
Сума:
Платник:
Місце проживання:
Отримувач:
ТОВ"Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя"
ВКФ „Приватбанк", Розрахунковий центр
Код ЄДРПОУ: 38419785
Розрахунковий рахунок: 26000052613363
МФО банку: 320649
Призначення та період платежу:
Платник:
Контролер:
Касир:

Квитанція
Дата здійснення операції
Сума:
Платник:
Місце проживання:
Отримувач:
ТОВ"Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя"
ВКФ „Приватбанк", Розрахунковий центр
Код ЄДРПОУ: 38419785
Розрахунковий рахунок: 26000052613363
МФО банку: 320649
Призначення та період платежу:
Платник:
Бухгалтер:
Касир:

ТІВОРТІН® Незамінний донатор **оксиду азоту**



У складі комплексної терапії ІХС сприяє:

- підвищенню толерантності до фізичного навантаження[1-2];
- зниженню добового використання нітрогліцерину[2];
- при комбінованому використанні із статинами достовірно більше знижує рівень тригліцеридів у порівнянні із плацебо+статини[3];
- нівелюванню побічної дії β-адреноблокаторів – еректильної дисфункції.

www.tivortin.com

1. Коноплева Л.Ф. L-аргинин при ишемической болезни сердца: исследования продолжаются // Therapia. - 2010. - №10. - С. 64-68
2. Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тівортін аспартат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження // Український медичний часопис. - 2009. - 5.
3. Schulze F. и соавт., 2009. Nutrition Research. 2009 May; 29(5): 291-7.

Форма випуску:
4,2% р-н L-аргініну гідрохлориду 100 мл для інфузій
L-аргініну аспартат (1 г/5 мл), розчин для пиття у флаконах по 100 та 200 мл

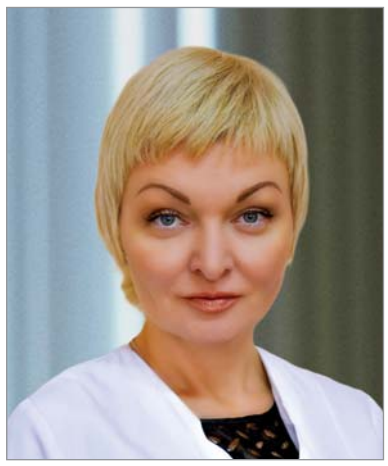
Інформація про лікарські препарати Тівортін® та Тівортін® аспартат. **Тівортін® р-н. Склад:** 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). **Тівортін® аспартат. Склад:** 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну – 0,57 г, кислоти аспарагінової – 0,43 г). **Покази до застосування.** Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця та хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стан після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин головного мозку, стан після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легенів, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі та хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. Захворювання інших систем організму: затримка розвитку плода і прееклампсія, метаболічний алкалоз, гіпоксичні та астенічні стани. **Протипоказання.** Гіперчутливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, дитячий вік (до 18 років). **Спосіб застосування та дози. Тівортін® Розчин для інфузій.** Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапель за хвилину за перші 10-15 хвилин, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель за хвилину. Добова доза препарату складає 100 мл розчину. При важких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпоксії, астенічних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл на добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не повинна перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії: 7-10 днів. **Тівортін® аспартат. Розчин для перорального застосування.** Застосовують внутрішньо, приймають під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця і головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесених гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка – 1 г препарату) 3-8 разів на добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих та хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії – по 5 мл 3-6 разів на добу. При гіпоксичних і астенічних станах, імунокорекції при зниженні функції вилочкової залози по 5 мл 4-8 разів на добу. Максимальна добова доза – 8 г. Тривалість курсу лікування – 8-15 днів; за необхідності курс лікування повторюють. **Побічні реакції.** Рідко – відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, які зникають самостійно. Головний біль, відчуття жару, флебіт в місці введення розчину. Рідко алергічні реакції. *Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. РП МОЗ України №UA/9941/01/01 від 18.08.2009 р., №UA/8954/01/01 від 13.09.2013 р. Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування та загальними застереженнями. Зберігати у недоступному для дітей місці.*

ЮРІЯ·ФАРМ
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42
www.uf.ua

В.Ю. Жаринова, д. мед. н., профессор, **Е.И. Парасюк, И.А. Самоць, Н.Н. Бенковская**, ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Возможности повышения эффективности антигипертензивной терапии: роль донаторов оксида азота

Роль эндотелиальной дисфункции и, в первую очередь, NO-синтазной недостаточности в патогенезе артериальной гипертензии (АГ), на первый взгляд, хорошо известна. Экспериментальные данные свидетельствуют, что специфическая инактивация гена эндотелиальной NO-синтазы сопровождается повышением среднего артериального давления (АД) примерно на 15-20 мм рт. ст. Хроническое ингибирование NO-синтазы в эксперименте быстро приводит ко всем органическим последствиям тяжелой и продолжительной АГ, включая атеросклероз и сосудистые органные поражения. Доказано, что при АГ происходит тотальное повреждение эндотелия на уровне центральных и периферических сосудов, коронарного, церебрального и почечного кровотока. Изучено и подтверждено эндотелийпротекторное действие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонистов кальция, сартанов, бета-адреноблокаторов с вазодилатирующим эффектом, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и других препаратов, входящих и не входящих в стандарты лечения АГ, однако широко использующихся для терапии других видов кардиоваскулярной патологии, поскольку доказано, что представленные механизмы эндотелиальной дисфункции присущи и универсальны для всех заболеваний сердечно-сосудистой системы.



В.Ю. Жаринова

В то же время АГ имеет ряд «собственных» патогенетических механизмов, существенно ухудшающих состояние органов-мишеней и негативно влияющих на исход заболевания.

На одном из таких механизмов – феномене рарефикации (или «разрежения») микрососудов – хотелось бы остановиться отдельно, поскольку именно он лежит в основе полиорганной недостаточности, в том числе сердечной, являющейся частым осложнением АГ.

По своей патогенетической сути феномен рарефикации представляет собой уменьшение количества капилляров на единицу ткани органа. При АГ формирование данного феномена тесно связано с процессом ремоделирования миокарда.

Хорошо известно, что АГ приводит к значительным морфологическим изменениям миокарда, затрагивающим все уровни – от органного до субклеточного. Макроуровень характеризуется изменением геометрии и массы миокарда: увеличением размеров, толщины стенок, в первую очередь левого желудочка (ЛЖ). На тканевом уровне в процесс ремоделирования вовлекаются все клетки миокарда: миоциты, интерстициальные, иммунные клетки и т.д. Наиболее выраженные изменения происходят в кардиомиоцитах: значительно увеличивается размер клеток, количество миофибрилл и ядер в них.

Указанные изменения наряду с повышенным уровнем АД создают предпосылки для значительного ухудшения кровоснабжения миокарда на уровне микрососудов. Очевидно, что основная задача микроциркуляции заключается в оптимальной доставке питательных веществ и кислорода к тканям в зависимости от их потребностей и удаления продуктов обмена. Кроме того, именно состояние микроциркуляции в наибольшей степени определяет величину периферического сосудистого сопротивления. Поэтому при длительном повышении уровня АД происходит ряд изменений микроциркуляции: наблюдаются нарушения вазомоторного тонуса артериол в виде усиления вазоконстрикции и/или ослабления вазодилатации; развиваются изменения структуры прекапиллярных артериол с увеличением соотношения толщина стенки/просвет сосуда и возникает феномен так называемой рарефикации, что выражается в уменьшении плотности капилляров и суммарной поверхности обменных сосудов. Prewitt выдвинул теорию о том, что вызванное АГ сужение сосудов способствует функциональной (обратной) разреженности капилляров, которая в дальнейшем сопровождается необратимой структурной разреженностью (анатомическое отсутствие капилляров). Учитывая, что радиус диффузии кислорода вокруг капилляра – величина постоянная, развивающаяся при АГ гипертрофия миокарда постепенно приводит к возникновению участков межкапиллярной гипоперфузии, являющихся морфологической предпосылкой для развития сердечной недостаточности (а также недостаточности всех органов, подвергшихся указанной сосудистой перестройке). Особое значение рарефикация приобретает у больных АГ старшего возраста, когда скорость роста массы миокарда превышает скорость неоваскуляризации.

Основным физиологическим механизмом для борьбы с прогрессирующей тканевой гипоксией является физиологический компенсаторный ангиогенез.

Физиологический ангиогенез – комплексный многоэтапный процесс образования новых капилляров от посткапиллярных венул, являющийся неотъемлемой частью нормального эмбриогенеза и онтогенеза. В норме он наблюдается при росте волос, в эндометрии в фолликулярной фазе менструального цикла и в плаценте. Физиологический ангиогенез представляет собой тканевый ответ либо на гормональную стимуляцию (ангиогенез в репродуктивной системе), либо на изменение окружающей среды (ткань способна расширять сосудистую сеть в ответ на ишемию). В обычных условиях процессы ангиогенеза протекают с умеренной интенсивностью и активизируются только при регенерации поврежденных тканей, канализации тромбов, ликвидации очагов воспаления, образовании рубца, коллатерализации, стимулированной ишемией, а также при росте и развитии организма.

Ангиогенез впервые был описан английским хирургом Джоном Хантером в 1787 году.

Процесс ангиогенеза состоит из нескольких последовательных этапов: 1) деградация базальной мембраны, фибрина и внеклеточного матрикса; 2) миграция эндотелиальных клеток; 3) пролиферация эндотелиальных клеток; 4) формирование новых капиллярных трубок и новой базальной мембраны.

Основными стимулами к активации ангиогенеза являются гипоксия или ишемия тканей, в результате которых индуцируемый гипоксией фактор (от англ. Hypoxia-Inducible Factor-1 – HIF-1) проникает в ядро клетки, связывается с соответствующим HIF-ответственным участком и изменяет транскрипцию многих генов, в том числе генов фактора роста эндотелия сосудов. Как следствие, наблюдается увеличение экспрессии проангиогенных факторов и, прежде всего, основного регулятора ангиогенеза как в эмбриональном, так и в постнатальном периоде развития организма – фактора роста эндотелия сосудов (от англ. Vascular endothelial growth factor – VEGF) и его рецепторов. Для поддержания процесса физиологического компенсаторного ангиогенеза уровень основного медиатора ангиогенеза – VEGF – может колебаться в пределах от 40 до 400 пг/мл.

Фактор роста эндотелия сосудов является одним из важнейших и специфических проангиогенных факторов, который обладает способностью индуцировать ангиогенез и васкулогенез.

К сожалению, активность физиологического компенсаторного ангиогенеза в организме взрослого человека не всегда соответствует потребностям ишемизированного органа. Особенно это касается миокарда, регенераторные возможности сосудистой сетки которого крайне невелики – несмотря на наличие факторов, способствующих активации ангиогенеза (гипоксия, воспаление), самостоятельное развитие достаточной коллатеральной сети, особенно у пациентов с АГ, ниже потребности гипертрофированного миокарда. Доказано, что зона повреждения миокарда при трансмуральных и не трансмуральных инфарктах и нестабильной стенокардии непосредственно связана с резервом микрососудистого русла, плотностью капилляров, развитием коллатералей, гемореологическими показателями. В большом количестве патоморфологических исследований продемонстрировано, что АГ ассоциируется со значительным ухудшением указанных показателей.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что стимуляция физиологического компенсаторного ангиогенеза может быть перспективным направлением оптимизации лечения АГ.

В связи с этим с 1990-х годов медицинская наука начала активно заниматься поиском возможных путей стимуляции физиологического компенсаторного ангиогенеза. На протяжении последних 20 лет было опубликовано несколько тысяч статей, описывающих результаты сотен исследований, посвященных различным подходам к стимуляции ангиогенеза.

Существующие на сегодня подходы к стимуляции ангиогенеза можно разделить на пять основных направлений:

- введение в зону гипоперфузии рекомбинантных факторов роста;
- использование в качестве стимуляторов ангиогенеза генов, связанных с длительной экспрессией трансгенов;
- введение предшественников эндотелиальных клеток (стволовых клеток);
- применение аппаратных методик (усиленная наружная контрпульсация, кардиологическая ударно-волновая терапия);
- фармакологическая коррекция.

Следует заметить, что во всех представленных направлениях есть часть исследований, результаты которых вселяют надежду на успех, и вторая часть, результаты которых наводят на мысль о полной бесперспективности подобных работ.

Возможность неоваскуляризации ишемизированных тканей с помощью фактора роста фибробластов (от англ. Fibroblast growth factor – FGF-2) и VEGF доказана в многочисленных экспериментах с применением гистологических, ангиографических, радионуклидных методов на моделях ишемии миокарда и скелетных мышц у грызунов (мыши, крысы, кролики), собак, свиней и овец. Эти факторы роста использовали как в виде рекомбинантных белков, так и конструкций в плазмидных или аденовирусных векторах. Первые неконтролируемые клинические исследования с применением рекомбинантных белков были проведены с участием пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и больных с критической ишемией нижних конечностей, и получены весьма обнадеживающие предварительные результаты в отношении эффективности. Однако данные двойных слепых плацебо-контролируемых исследований оказались менее оптимистичными. В двух крупных исследованиях, в которых тестировали внутрикоронарное введение рекомбинантных факторов роста (VEGF в исследовании VIVA и FGF-2 в исследовании FIRS) у больных ИБС, имеющих противопоказания к хирургической реваскуляризации, не наблюдалось различий в клинической картине пациентов в группах лечения стимуляторами ангиогенеза и в группе плацебо через несколько месяцев после процедуры.

Похожая ситуация возникла и в исследовании TRAFFIC, в котором более выраженное увеличение времени безболевой ходьбы у группы больных, получавших FGF-2 в первые 3 мес, нивелировалось через 6 мес за счет увеличения времени безболевой ходьбы в группе пациентов, получавших плацебо. Однако результаты этого исследования внушают некоторый оптимизм относительно возможности использования рекомбинантного FGF-2 при критической ишемии нижних конечностей.

Использовались факторы роста и для лечения пациентов кардиологического профиля. Интрамиокардиальное введение рекомбинантных FGF-1 и FGF-2 проводили при аортокоронарном шунтировании. Было достигнуто достоверное улучшение перфузии миокарда у больных, получивших капсулы с FGF-2.

В качестве альтернативы рекомбинантным белкам с целью стимуляции ангиогенеза была предложена генная терапия. В отличие от рекомбинантных белков генетические конструкции обеспечивали менее резкое и более длительное повышение содержания ангиогенного фактора, что позволяет избежать частых и многократных инъекций или инфузий.

В первых не контролируемых клинических исследованиях по изучению эффективности генной терапии при ИБС были получены положительные результаты: доказаны хорошая переносимость и кратковременная безопасность введения в миокард генетических конструкций, кодирующих ангиогенные факторы при использовании как плазмидных, так и аденовирусных векторов. Однако

Продолжение на стр. 46.

В.Ю. Жаринова, д. мед. н., профессор, **Е.И. Парасюк, И.А. Самоць, Н.Н. Бенковская**,
ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Возможности повышения эффективности антигипертензивной терапии: роль донаторов оксида азота

Продолжение. Начало на стр. 45.

в ходе двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (фазы II/III), посвященных применению генной терапии для стимуляции ангиогенеза, получены смешанные результаты. Так, в исследовании KAT (введение в коронарную артерию VEGF-165 в плазмидных и аденовирусных векторах с помощью инфузионно-перфузионного катетера после ангиопластики и стентирования) существенное улучшение перфузии миокарда отмечено только при использовании гена VEGF в аденовирусном векторе. В исследовании EVROINJECT-1 (плазмид с VEGF-165 вводили в зону гибернированного миокарда трансэндокардиально с помощью катетера 80 больным ИБС с III-IV функциональным классом – ФК стенокардии) через 3 мес улучшилась локальная сократимость стенки ЛЖ в группе пациентов, получавших генную терапию. В рандомизированном исследовании REVASC при внутреннем миокардиальном введении путем малой торакотомии VEGF-121 в аденовирусном векторе повышалась толерантность к нагрузке и уменьшался ФК стенокардии у 67 неоперабельных больных ИБС. Однако эти данные нельзя оценивать однозначно, поскольку дизайн указанного исследования исключал обследования адекватной контрольной группы пациентов. Нельзя также исключить, что торакотомия может стимулировать васкуляризацию миокарда.

Кроме того, генная терапия имеет недостатки, связанные с введением чужеродного генетического материала и возможностью иммунного ответа при использовании для доставки генов аденовирусных векторов.

Еще одним перспективным методом стимуляции ангиогенеза, который обеспечивает достаточно оптимистичные на сегодняшний день результаты, является использование в качестве стимуляторов ангиогенеза стволовых клеток. В большинстве исследований по применению стволовых клеток для улучшения перфузии миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью получены результаты, указывающие на усиление глобальной функции ЛЖ и уменьшение признаков его ремоделирования. В крупнейшем клиническом исследовании в этой области BOOST (Bone Marrow Transfer to Enhance ST-Elevation Infarct Regeneration Trial) показано, что у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, перенесших перкутанное коронарное вмешательство, которым с пятого дня была назначена терапия клетками костного мозга, величина фракции выброса ЛЖ статистически значимо увеличилась по сравнению с пациентами контрольной группы (6,7 против 0,7%). Вместе с тем окончательные результаты в отношении продолжительности и устойчивости эффекта данного вида лечения, а также частоты развития возможных побочных эффектов пока что не получены.

Среди аппаратных методов стимуляции ангиогенеза следует выделить усиленную внешнюю контрпульсацию – неинвазивный метод терапии, в последнее время применяющийся в лечении больных ИБС, у которых неэффективны нитраты и невозможно проведение таких инвазивных процедур, как шунтирование, ангиопластика или стентирование. Основой клинической эффективности данного метода является увеличение напряжения сдвига, стимулирующее синтез NO и повышение проангиогенной активности эндотелия. Следствием этого является стимуляция открытия или формирования коллатералей (мелких ветвей кровеносных сосудов) для создания естественных шунтов в обход стенозированных артерий. Клинические эффекты применения усиленной наружной контрпульсации – уменьшение частоты приступов стенокардии, улучшение кровоснабжения ишемизированного участка миокарда по данным радионуклидной сцинтиграфии с таллием, снижение дозы нитратов, повышение толерантности к физической нагрузке.

Однако, несмотря на то что метод является неинвазивным, безболезненным и почти не имеет побочных эффектов, наличие многочисленных противопоказаний ограничивает его широкое применение.

Таким образом, становится очевидным, что, невзирая на многолетние усилия, значительных успехов в решении проблемы терапевтического ангиогенеза достичь не удалось. В настоящее время существует несколько причин того, что результаты многочисленных исследований не оправдали ожиданий. Во-первых, большинство исследований, в которых была продемонстрирована физиологическая эффективность ангиогенных методов терапии, были проведены на здоровых молодых животных, тогда как в клинические исследования обычно включают пациентов пожилого возраста с наличием различных факторов риска повреждения эндотелия. Во-вторых, существует опасность развития системного эффекта стимуляторов ангиогенной активности не только в зоне введения, но и в нежелательных местах. Также одной из причин является быстрое разрушение вводимых ростовых факторов и их предшественников. Однако особое место среди «виновников» недостаточной эффективности попыток активации ангиогенеза отводят эндотелию: именно его функциональная несостоятельность у лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы является важным фактором отсутствия адекватной проангиогенной реакции на введение стимуляторов сосудистого роста.

Эндотелий является основным «игровым полем» в реализации ангиогенеза. По образному сравнению Marina Ziche, NO является режиссером и главным актером данного процесса. Как известно, оксид азота образуется путем окисления L-аргинина при участии цитохром-Р450-подобных гемопротеинов – NO-синтазы (NOS). Существует два уровня секреции оксида азота: базальная секреция NO в физиологических условиях поддерживает тонус сосудов в покое и обеспечивает неадгезивность эндотелия по отношению к форменным элементам крови; стимулированная секреция NO обеспечивает вазодилатацию в ответ на приток крови. Синтез NO усиливается при динамическом напряжении мышечных элементов сосуда, снижении содержания кислорода в ткани, в ответ на выброс в кровь ацетилхолина, гистамина, норадреналина, брадикинина, аденозинтрифосфата и др.

Роль оксида азота в обеспечении проангиогенных программ эндотелия разнообразна, поскольку NO является триггером и трансдуктором роста и дифференциации клеток, участвующих в ангиогенезе посредством активации конститутивной NO-синтазы, повышения уровня цГМФ, митоген-активированной киназы, экспрессии фактора роста эндотелия сосудов. Результатом повышения уровня NO в поврежденной ткани является уменьшение признаков воспаления, повреждения и проявлений сосудистых поражений.

Показательным подтверждением роли оксида азота в активации процесса ангиогенеза можно считать данные экспериментального исследования, в котором было продемонстрировано, что блокирование синтеза NO эндотелием снижает синтез фактора роста эндотелия сосудов на 40%.

Как уже было сказано выше, эндотелиальная дисфункция – один из основных патогенетических механизмов АГ. Однако сама по себе дисфункция эндотелия – процесс многогранный, и его основными проявлениями являются:

- нарушение биодоступности NO (считается, что именно это нарушение играет ключевую роль в возникновении дисфункции эндотелия под влиянием различных факторов риска – АГ, курения, дислипидемии, сахарного диабета);
- угнетение экспрессии/инактивация эндотелиальной NO-синтазы и, как следствие, снижение синтеза NO;
- снижение плотности на поверхности эндотелиальных клеток рецепторов (в частности, мускариновых), раздражение которых в норме приводит к образованию NO;
- повышение деградации NO – разрушение NO наступает раньше, чем вещество достигнет места своего действия (так действует, например, супероксид анион, один из продуктов оксидативного стресса).

Целостность и функциональная сохранность эндотелия играют важную роль в поддержании достаточной активности физиологического компенсаторного ангиогенеза, поскольку эндотелий является местом синтеза и основной мишенью для действия ростовых факторов. Улучшение функционального состояния эндотелия будет способствовать повышению его проангиогенной активности и активации физиологического компенсаторного ангиогенеза, что важно для предупреждения развития осложнений и улучшения прогноза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Следовательно, уменьшение повреждения, коррекция и поддержание адекватного функционирования эндотелия являются одними из наиболее актуальных задач современной терапии сердечно-сосудистой патологии.

На сегодняшний день существует немало препаратов, способных улучшать функциональное состояние эндотелия:

- замещающие органические протекторные эндотелиальные вещества (аналоги простациклина и нитровазодилататоры);
- стимуляторы синтеза эндотелиальных вазодилататоров (ИАПФ, ингибиторы фосфодиэстеразы, небиволол);
- ингибиторы или антагонисты эндотелиальных вазоконстрикторов (антагонисты кальция, антагонисты рецепторов ангиотензина II, ингибиторы рецепторов эндотелина, ингибиторы тромбоксансинтетазы и тромбоксана);
- антиоксиданты;
- мембранопротекторы (статины, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, эссенциальные фосфолипиды).

Однако в настоящее время известно, что длительное применение у больных АГ групп препаратов, направленных на стимуляцию синтеза оксида азота эндотелием (в том числе ИАПФ), приводит к истощению запасов NO в эндотелии, что требует новых подходов к проблеме коррекции эндотелиальной дисфункции. Оптимальным подходом, на наш взгляд, является назначение L-аргинина – препарата, который не только стимулирует функцию эндотелия, но и предоставляет субстрат для синтеза оксида азота.

С целью подтверждения этого предположения нами было обследовано 60 больных в возрасте 60-74 лет с гипертонической болезнью II стадии 1 и 2 степени. 40 пациентам из обследованных к стандартной антигипертензивной терапии был добавлен L-аргинин (Тивортин®, Юрия-Фарм) в дозе 1,5 г перорально в виде раствора для питья. 20 больных, получавших только стандартную терапию, вошли в группу плацебо. Длительность наблюдения составила 14 дней.

Все пациентам до и после лечения были проведены суточное мониторирование АД, изучение сосудодвигательной функции эндотелия, определен уровень VEGF.

Результаты исследования показали, что добавление Тивортина к стандартной антигипертензивной терапии способствует улучшению функционального состояния эндотелия микрососудов, о чем свидетельствовало увеличение объемной скорости кровотока после создания реактивной гиперемии.

Поскольку было подтверждено, что повышение синтеза NO эндотелием увеличивает его проангиогенную активность и способствует активации процесса ангиогенеза, нами был исследован уровень фактора роста эндотелия сосудов у пациентов.

Согласно полученным данным в группе больных, принимавших Тивортин®, уровень VEGF был достоверно выше, чем в группе сравнения.

Отмечено наличие корреляционной связи процента прироста показателя микроциркуляции с уровнем фактора роста эндотелия сосудов, что свидетельствует о взаимосвязи улучшения функционального состояния эндотелия на фоне лечения L-аргинином с активацией компенсаторного ангиогенеза.

Способность L-аргинина стимулировать процессы ангиогенеза подтверждают также многочисленные исследования других авторов. Впервые это было показано в исследованиях на животных моделях. В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) EMAT (Endothelial Modulation in Angiogenic Therapy) с участием пациентов с ИБС с одновременным поражением 3 сосудов и тяжелым диффузным поражением передней нисходящей ветви левой коронарной артерии, перенесших аортокоронарное шунтирование, было выявлено улучшение перфузии и сократимости передней стенки миокарда наряду с тенденцией к менее выраженному возникновению перфузионных дефектов после курса 10 инъекций VEGF в сочетании с пероральным приемом в течение 3 мес L-аргинина в дозе 6 г/сут.

Еще одним положительным моментом терапии L-аргинином в нашем исследовании было улучшение суточного профиля АД. Так, на фоне добавления L-аргинина к лечению АГ количество больных с суточным профилем АД non-dipper уменьшилось с 18 (30%) до 3 (5%). Соответственно, количество пациентов с суточным профилем АД dipper увеличилось с 42 (70%) до 57 (95%).

Полученные нами данные относительно улучшения суточного профиля АД на фоне приема L-аргинина подтверждены в исследованиях других авторов. Так, в небольшом контролируемом исследовании у больных АГ, рефрактерной к эналаприлу и гидрохлоротиазиду, был обнаружен благоприятный ответ при добавлении в схему лечения L-аргинина перорально в дозе 6 г/сут. В проспективном двойном слепом РКИ было продемонстрировано значительное улучшение эндотелийзависимой вазодилатации (с 1,7±3,4 до 5,9±5,4%; p=0,008) у 18 пациентов с эссенциальной гипертензией на фоне приема L-аргинина в дозе 6 г/сут.

В другом исследовании было обследовано 13 больных с АГ и микроваскулярной стенокардией до и после лечения L-аргинином (6 г/сут в течение 4 нед). Под влиянием терапии L-аргинином наблюдалось улучшение качества жизни, снижение уровня АД и ФК стенокардии.

Таким образом, применение L-аргинина на фоне стандартной антигипертензивной терапии улучшает функциональное состояние эндотелия, усиливает его NO-продуцируемую способность и уменьшает выраженность эндотелиальной дисфункции. Кроме того, назначение L-аргинина одновременно с улучшением функционального состояния эндотелия обеспечивает повышение уровня фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови, что свидетельствует об активации физиологического компенсаторного ангиогенеза.

Список литературы находится в редакции.

О.В. Левчишина, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України», м. Київ

Загальні закономірності коронарного атеросклерозу у пацієнтів з реваскуляризацією міокарда в анамнезі

Незважаючи на значні досягнення останніх десятиліть у напрямі профілактики та лікування коронарного атеросклерозу (АТС), у тому числі на активне впровадження у клінічну практику широкого спектра терапевтичних і хірургічних методів реваскуляризації міокарда, зазначена патологія до сьогодні домінує у структурі захворюваності та смертності (за даними ВООЗ, у загальній структурі смертності від хвороб системи кровообігу померли 64,8% осіб). З моменту виконання перших операцій коронарного шунтування (КШ) у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) минуло понад 40 років, тоді як з часу проведення коронарного стентування (КС) – більше 20. У світі виконано мільйони зазначених втручань, при цьому кількість операцій КШ у найбільш розвинених країнах Європи і США щороку збільшується на 15%, а КС – на 20-25%. Однак поряд із широким застосуванням у клінічній практиці операцій КШ та КС дедалі серйознішою проблемою стає рецидив симптомів стенокардії у пацієнтів із проведеними втручаннями на коронарних артеріях (КА) в анамнезі, оскільки жоден з методів терапії суттєво не впливає на етіопатогенез патологічного процесу та не попереджує виникнення прогресуючої або рецидивуючої ішемії міокарда.

О.В. Левчишина

Проблема

Лікування пацієнтів з рецидивом стенокардії становить значну проблему у зв'язку з тим, що у них уже є залишкові зміни після перенесеного втручання (спайковий процес у перикарді, шунти, стенти), а з плином часу спостерігається подальше прогресування атеросклеротичного процесу коронарного русла, шунтів, ішемія та зниження скоротливої функції міокарда. Отже, незважаючи на широке впровадження хірургічних методів лікування, лікарі все ж не мають змоги остаточно вирішити проблему ІХС, оскільки відомі методи лікування не впливають на етіологію патологічного процесу і не попереджують подальший розвиток АТС, а лише покращують кровопостачання серцевого м'яза та запобігають виникненню інфаркту міокарда (ІМ). Однією з основних причин погіршення стану пацієнтів після реваскуляризації міокарда, за даними літератури, є прогресування коронарного АТС. Найпопулярнішою теорією прогресування зазначеного захворювання була теорія «відповіді на пошкодження» (response-to-injury), відповідно до якої для виникнення АТС критичним є механічне, хімічне чи імунологічне ушкодження судинної стінки, в тому числі ендотелію, а відкладення ліпідів хоч і має важливе значення, проте значною мірою є вторинним. Зважаючи на вищезазначене, а також на те, що фахівцями Національного інституту серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України (НІССХ ім. М.М. Амосова НАМНУ) накопичено найбільший досвід виконання операцій КШ та КС в Україні, нами проведено ретроспективний аналіз первинних і повторних коронаровентрикулографій (КВГ) у пацієнтів, які були прооперовані в клініці протягом 10 років (2000-2010 рр.) і підлягали повторній госпіталізації у зв'язку з погіршенням самопочуття.

Дизайн дослідження

У НІССХ ім. М.М. Амосова НАМНУ за період з 2000 по 2010 р. проведено 9447 оперативних втручань пацієнтам з приводу ІХС. До аналізу не включали дані хворих з поєднаною клапанною патологією. У дослідженні взяли участь 377 пацієнтів з виконаними втручаннями на КА в анамнезі (4,0%), яким первинно та повторно КВГ виконувались в різні терміни після прямої реваскуляризації міокарда. Медіана терміну спостереження становила 27 міс (від 1 до 146 міс). Слід зауважити, що до зазначеної групи увійшли пацієнти, які були повторно госпіталізовані у зв'язку з погіршенням самопочуття та у яких первинна і повторна КВГ були виконані в НІССХ ім. М.М. Амосова НАМНУ. Були проаналізовані 867 КВГ у 377 хворих, двічі КВГ проводили 304 пацієнтам (80,6%), тричі – 43 (11,3%), чотири рази – 20 хворим (5,3%), п'ять та більше разів – 10 особам (2,8%).

За ступенем вираження коронарного АТС при первинному обстеженні виділено дві групи пацієнтів. Першу групу становили хворі з поодинокими ураженнями КА (n=155), яким відповідно до позиції НІССХ ім. М.М. Амосова НАМНУ виконували КС. До другої групи увійшли пацієнти з множинними ураженнями коронарних судин (n=222), яким у подальшому проводили операції КШ як зі штучним кровообігом (ШК), так і без нього.

Причини погіршення стану пацієнтів

Основними причинами погіршення стану 377 пацієнтів з КС та КШ в анамнезі були: 1) прогресування коронарного АТС – у 240 хворих (63,7%); 2) обструкція стентів і шунтів – у 75 пацієнтів (19,9%); 3) екстракардіальні причини – у 62 хворих (16,4%). Серед 155 повторно госпіталізованих пацієнтів з КС в анамнезі при медіані терміну спостереження 24 міс (min=2, max=95) причиною погіршення стану у 77 хворих (49,7%) було прогресування коронарного АТС, а у 78 пацієнтів (50,3%) причина повторної госпіталізації не пов'язана з подальшим розвитком патологічного процесу. Із 78 хворих у 41 (26,4%) діагностовано рестеноз у стенті за відсутності змін у коронарному руслі, а у 37 (23,9%) значних відмінностей між первинною та повторною КВГ не виявлено.

Серед 222 повторно госпіталізованих пацієнтів з КШ в анамнезі при медіані терміну спостереження 27 міс (min=1, max=146) причиною погіршення самопочуття у 163 хворих (73,4%) було прогресування коронарного АТС, а у 59 (26,6%) причину повторної госпіталізації не асоціювали з негативною динамікою розвитку АТС. З-поміж 59 хворих у 34 (15,3%) виявлено нефункціонуючі шунти за умови відсутності змін у коронарному руслі, а у 25 (11,3%) відмінностей між первинною та повторною КВГ не встановлено.

Таким чином, серед пацієнтів з КШ в анамнезі основною причиною рецидиву стенокардії було прогресування коронарного АТС (73,4%), тоді як серед хворих з КС в анамнезі цей показник був значно нижчим – 49,7%. Це свідчить про те, що у пацієнтів з первинно множинними ураженнями коронарний АТС після втручання на КА продовжує прогресувати інтенсивніше, ніж у хворих з поодинокими ураженнями коронарного русла. Зазначені дані ще раз підтверджують той факт, що жоден із найбільш застосовуваних на сьогодні методів прямої реваскуляризації міокарда не пригнічує подальшого розвитку атеросклеротичного процесу. Хоча повторні КВГ у хворих з поодинокими ураженнями коронарного русла, які підлягали КС, проводили частіше (5,7%), ніж при множинних ураженнях (3,3%), прогресування АТС в коронарних судинах при множинних ураженнях реєстрували значно частіше (73,4%), що підтверджує наш висновок щодо злоякісного перебігу патологічного процесу у пацієнтів з КШ в анамнезі.

Отже, для подальшого детального аналізу виділено дві групи хворих:

– з поодинокими ураженнями КА (в середньому 1,6 ураженої судини), тобто з латентним перебігом коронарного АТС, яким виконували КС (n=117);

– з множинними ураженнями КА (в середньому 3,1 ураженої судини), тобто зі злоякісним (агресивним) перебігом АТС, яким у подальшому проводили КШ з ШК або на «працюючому» серці (n=166).

Слід зауважити, що при первинному обстеженні у пацієнтів з множинними ураженнями коронарного русла встановлено в основному III-IV функціональний клас стенокардії – 74,1% (123 особи), тоді як у хворих з первинно поодинокими ураженнями КА, які підлягали КС, зазначений клас стенокардії зареєстровано лише у 66 осіб (56,4%).

Критерії порівняння

Спочатку обидві групи пацієнтів ми порівняли за загальними показниками: статтю, віком, терміном спостереження, масою тіла, зростом, індексом маси тіла (ІМТ), частотою серцевих скорочень (ЧСС), рівнями систолічного і діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАТ), загального холестерину плазми крові, наявністю перенесеного інсульту, цукрового діабету (ЦД) 2 типу в анамнезі, типом коронарного кровообігу, ступенем ожиріння, прийомом антигіпертензивних і ліпідознижувальних препаратів, загальним атеросклеротичним фоном (наявністю АТС ниркових артерій та судин нижніх кінцівок). Вищезазначені чинники були наведені невипадково, оскільки, за даними багатьох літературних джерел, саме вони є факторами ризику розвитку АТС.

Частка жінок у групі хворих з КС в анамнезі становила 17 осіб (14,5%), у групі пацієнтів з КШ в анамнезі – теж 17 (10,2%). Медіана терміну спостереження в першій групі становила 24 міс (min=2, max=95), середній вік пацієнтів – 55,21±8,9 року, у другій – 27 міс (min=1, max=146) та 55,71±8,2 року.

Обчисливши середні показники зросту та маси тіла пацієнтів проаналізованих груп, ми визначили середні показники ІМТ для кожної з них: у хворих з КС в анамнезі – 29,33 кг/м^2, у пацієнтів з КШ в анамнезі – 28,57 кг/м^2. Проаналізувавши абсолютні значення ІМТ для кожного пацієнта, ми розподілили хворих кожної групи за ступенем ожиріння, взявши за основу класифікацію ВООЗ: ІМТ ≤16 – виражений дефіцит маси тіла, ІМТ 16,5-18,49 – дефіцит маси тіла, ІМТ 18,5-24,99 – норма, ІМТ 25-29,99 – передожиріння, ІМТ 30-34,99 – ожиріння I ступеня, ІМТ 35-39,99 – ожиріння II ступеня, ІМТ ≥40 – ожиріння III ступеня (морбідне). Кількість пацієнтів, ІМТ яких перебуває в межах норми, у групі хворих з КС в анамнезі становила 15 осіб (12,8%), серед пацієнтів з КШ в анамнезі – 30 (18,1%), тоді як усі інші хворі мали різні ступені ожиріння.

У пацієнтів обох проаналізованих груп залежно від того, яка з КА формує задню міжшлуночкову гілку лівої КА (ЗМШГ ЛКА), ми виділили 3 типи коронарного кровообігу: лівий, правий та змішаний. Найпоширенішим у хворих як з КС, так і з КШ в анамнезі виявився змішаний тип коронарного кровообігу (52,1 і 44,6% відповідно).

Серед 117 пацієнтів з КС в анамнезі зазначено наявність артеріальної гіпертензії (САТ >140 мм рт. ст., ДАТ >90 мм рт. ст.) у 102 осіб (87,2%), з-поміж 166 пацієнтів, які перенесли КШ, – у 147 (88,6%). Водночас антигіпертензивна терапія була призначена 85 хворим (72,6%) з КС в анамнезі та 107 пацієнтам (64,5%) після проведеного КШ. Вищенаведені дані свідчать про те, що не всі пацієнти-гіпертоніки приймають антигіпертензивні засоби.

За рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2003 р.), цільовий рівень загального холестерину у хворих з ІХС має становити <4,5 ммоль/л.

Продовження на стор. 48.

О.В. Левчишина, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України», м. Київ

Загальні закономірності коронарного атеросклерозу у пацієнтів з реваскуляризацією міокарда в анамнезі

Продовження. Початок на стор. 47.

Серед пацієнтів, які перенесли КС, рівень загального холестерину на рівні цільового реєстрували у 40 осіб (34,2%), ще у 6 пацієнтів (5,1%) при первинному обстеженні цей показник перевищував норму, проте на момент повторної госпіталізації нормалізувався. Ліпідознижувальні препарати (статини) в ефективній дозі приймали 20 осіб (17,1%). У групі хворих з КШ в анамнезі лише у 29 осіб (17,5%) рівень загального холестерину був у межах норми як при первинній, так і при повторній госпіталізації, у 31 пацієнта (18,7%) – нормалізувався на момент повторного обстеження. Статини в ефективній дозі в цій групі приймали 39 осіб (23,5%). Вищезазначене свідчить про неповноцінну первинну та вторинну профілактику серцево-судинних захворювань загалом та ІХС зокрема.

За поширеністю статинотерапії ми отримали статистично однорідні групи: у групі хворих з КС в анамнезі приймали ліпідознижувальну терапію 53 пацієнти (45,3%), серед осіб, які перенесли КШ, – 76 (45,8%). Однак у першій групі 13 хворих (24,5%) припинили прийом статинів після втручання на КА, у другій групі таких осіб було 14 (18,4%).

Зважаючи на те, що атеросклеротичний процес може мати будь-яку локалізацію, в кожній з груп було розглянуто поширеність АТС ниркових артерій та судин нижніх кінцівок (атеросклеротичний фон). Серед пацієнтів з КС в анамнезі стенози ниркових артерій виявили у 7 осіб (6,0%), звуження артерій нижніх кінцівок – у 2 (1,7%). У хворих, які перенесли КШ, стенози ниркових судин діагностували у 9 (5,4%) осіб, звуження артерій нижніх кінцівок – у 5 (3,0%). Таким чином, у хворих з множинним коронарним АТС, які перенесли КШ, патологічний процес у басейнах іншої локалізації реєстрували дещо частіше, ніж у пацієнтів з поодинокими ураженнями вінцевого русла.

Ще одним доказом тяжчого перебігу атеросклеротичного процесу у хворих з множинним коронарним АТС, які підлягали КШ, є більша частота виявлення серед таких пацієнтів ЦД 2 типу (28 осіб/16,9%) та порушення мозкового кровообігу (інсульту) в анамнезі (11 хворих/6,6%), що може бути спричинено АТС судин головного мозку. У групі хворих, які перенесли КС, кількість осіб з ЦД 2 типу та інсультом в анамнезі становила 11 (9,4%) і 5 (4,2%) відповідно.

Отже, за статтю, типом коронарного кровообігу, атеросклеротичним фоном (поширеністю АТС ниркових артерій та судин нижніх кінцівок), інсультом в анамнезі, віком, зростом і масою тіла, ІМТ, показниками ЧСС і САТ обидві групи є статистично однорідними ($p>0,05$). Однак у результаті статистичного аналізу частотних та середніх значень характеристик пацієнтів з КС і КШ в анамнезі виявлено значущу відмінність ($p\leq0,05$) між такими показниками: ступінь ожиріння, частота призначення антигіпертензивної терапії, статинотерапії, поширеність ЦД 2 типу, термін спостереження, ДАТ. Це свідчить про те, що хворих із проведеними втручаннями на КА в анамнезі можна порівнювати і вони потребують детального аналізу в кожній із груп.

Для порівняння ступеня вираження впливу факторів ризику АТС на перебіг патологічного процесу у пацієнтів із втручаннями на КА в анамнезі застосовували метод аналізу відношення шансів (odds ratio, OR).

Результати аналізу

У результаті аналізу OR та довірчих інтервалів прогресування коронарного АТС у пацієнтів з КС і КШ в анамнезі найбільш вагомими факторами виявилися:

– для хворих з КС в анамнезі: стать, ступінь ожиріння, рівень загального холестерину при первинному та повторному обстеженнях;

– для осіб з КШ в анамнезі: ступінь ожиріння, рівень загального холестерину при первинному та повторному обстеженнях і наявність АТС судин нижніх кінцівок.

У кожного пацієнта з обох груп були проаналізовані атеросклеротичні ураження в басейнах трьох КА: передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії (ПМШГ ЛКА), огинаюча гілка лівої коронарної артерії (ОГ ЛКА), а також права коронарна артерія (ПКА).

За ступенем ураження судини були розподілені на такі групи:

– первинно «здорові» КА (судини, в яких при первинних коронарографіях ангіографічно видимих стенозів не реєстрували);

– судини з первинно мінімальними атеросклеротичними ураженнями (КА, в яких на первинних ангіограмах спостерігалися гемодинамічно невиражені стенози до 50%, що не потребували безпосереднього втручання);

– артерії з первинно вираженими стенозами (КА, в яких на первинних ангіограмах виявлено ангіографічно виражені стенози ≥50%, що потребували втручання).

Усього у 117 хворих з КС в анамнезі було обстежено 351 КА, з них виявлено 106 відносно «здорових» КА (30,2%), 77 судин з мінімальними атеросклеротичними звуженнями (21,9%) та 168 вінцевих артерій з гемодинамічно вираженими стенозами (47,9%).

Аналізуючи отримані дані, ми встановили, що у групі пацієнтів з КС в анамнезі атеросклероз найчастіше уражав ПМШГ ЛКА (83,5%), найрідше – ОГ ЛКА (57,2%). Відповідно найчастіше виконували стентування ПМШГ ЛКА (66,0%), найрідше – ОГ ЛКА (27,2%). Аналогічна тенденція спостерігається і з рестенозом у стенті (в ПМШГ ЛКА рестеноз у стенті виявлявся у 34% стентованих судин, в ПКА – в 13,6% випадків, в ОГ ЛКА – в 12,6%).

Статистичний аналіз частоти втручань на кожній із судин і виникнення рестенозу у стенті (повторного звуження стентованого сегмента) у пацієнтів з КС в анамнезі продемонстрував їх значущі відмінності ($p\leq0,05$) для кожної з КА (ПМШГ ЛКА, ОГ ЛКА, ПКА).

У 166 хворих з КШ в анамнезі обстежили 498 КА, з них виявлено 57 відносно «здорових» КА (11,5%), 51 судину з мінімальними атеросклеротичними звуженнями (10,2%) та 390 вінцевих артерій з гемодинамічно вираженими стенозами (78,3%).

У групі пацієнтів з КШ в анамнезі найчастіше АТС уражалася ПМШГ ЛКА (96,4%), найрідше – ОГ ЛКА (80,0%). Відповідно шунтування ПМШГ ЛКА проводили найчастіше (94,3%), а ОГ ЛКА – найрідше (63,6%). Аналогічна тенденція спостерігалася і з функціонуванням аортокоронарних (АКШ) та мамарно-коронарних шунтів – МКШ (оклюзію шунта в ПМШГ ЛКА діагностували в 76,5% шунтованих судин, в ПКА – в 13,6%, в ОГ ЛКА – в 12,6%).

Статистичний аналіз частоти втручань на кожній із судин і наявності функціонуючих шунтів у групі хворих із КШ в анамнезі показав їх значущі відмінності ($p\leq0,05$) для кожної з КА (ПМШГ ЛКА, ОГ ЛКА, ПКА) (табл. 1).

Надалі детально проаналізуємо загальні закономірності перебігу коронарного атеросклерозу у вінцевих артеріях у пацієнтів з КС та КШ в анамнезі. У 117 хворих з КС в анамнезі обстежено 351 КА, у 97 судинах (27,6%) виявлено прогресування коронарного АТС, з них – 36 ПМШГ ЛКА (37,1%), 25 ОГ ЛКА (25,8%) і 36 ПКА (37,1%). Отже, прогресування патологічного процесу у пацієнтів із проведеними втручаннями на КА в анамнезі частіше виявляється в ПМШГ ЛКА та ПКА.

Було проаналізовано частоту прогресування коронарного АТС у кожній із груп КА (ПМШГ ЛКА, ОГ ЛКА, ПКА) залежно від наявності безпосереднього втручання на судині.

Серед 117 ПМШГ ЛКА у пацієнтів з КС в анамнезі прогресування атеросклеротичного процесу виявлено у 36 випадках (30,8%), причому 22 КА (18,8%) підлягали втручанню, а 14 (12,0%) – ні. Однак перевірка за критерієм Пірсона (хі-квадрат, χ^2) не виявила статистично значущої відмінності між КА пацієнтів, які підлягали та не підлягали втручанням ($p=0,324$). Таким чином, факт безпосереднього втручання на КА не є вагомим чинником ризику прогресування коронарного АТС в ПМШГ ЛКА у хворих з КС в анамнезі.

Таблиця 1. Частотні характеристики втручань на КА у пацієнтів з КШ в анамнезі (n=166)

Показник / Група хворих		ПМШГ ЛКА		ОГ ЛКА		ПКА		p
		n	%	n	%	n	%	
Безпосереднє втручання на КА	Так	157	94,3	106	63,6	111	67,1	0,000
	Ні	9	5,7	60	36,4	55	32,9	
Шунт	Функціонує	120	76,5	40	38,2	52	46,8	0,000
	Не функціонує	37	23,5	66	61,8	59	53,2	
Група КА	Відносно «здорові»	6	3,6	33	20,0	18	10,7	0,000
	З мінімальними АТС-ураженнями	3	2,1	17	10,0	31	18,6	
	З вираженими АТС-ураженнями	157	94,3	116	70,0	117	70,7	

n – загальна кількість пацієнтів, яким виконано КШ.

За даними обстеження 117 ОГ ЛКА у пацієнтів з КС в анамнезі, прогресування атеросклеротичного процесу виявлено у 21 випадку (17,9%), причому 6 КА (5,1%) підлягали втручанню, а 15 (12,8%) – ні. Однак перевірка за критерієм Пірсона (χ^2) не виявила статистично значущої відмінності між КА пацієнтів, які підлягали та не підлягали втручанням ($p=0,530$). Отже, безпосереднє втручання на КА в аналізованому випадку КС не є вагомим фактором ризику прогресування коронарного АТС в ОГ ЛКА.

За результатами обстеження 117 ПКА у пацієнтів з КС в анамнезі прогресування АТС виявлено у 36 випадках (30,8%), причому 12 КА (10,3%) підлягали втручанню, а 24 (20,5%) – ні. Перевірка за критерієм Пірсона (χ^2) не продемонструвала статистично значущої відмінності між КА хворих, які підлягали та не підлягали втручанням ($p=0,791$). Таким чином, втручання на КА не є вагомим фактором ризику прогресування коронарного АТС в ПКА у пацієнтів з КС в анамнезі.

У хворих з КС в анамнезі загальна кількість КА – 351, з них 106 КА (30,2%) були відносно «здоровими» при первинному обстеженні, 77 (21,9%) мали мінімальні атеросклеротичні ураження, 168 (47,9%) – гемодинамічно виражені стенози. Серед пацієнтів з поодинокими атеросклеротичними ураженнями, які в подальшому потребували КС, найчастіше АТС уражав ПМШГ ЛКА (83,8%), рідше – ОГ ЛКА (57,3%).

Серед хворих з КС в анамнезі протягом усього періоду спостереження з 351 КА патологічний процес прогресував у 97 судинах (27,6%). З-поміж 97 КА

з прогресуванням АТС 12 судин при первинному обстеженні були відносно «здоровими» (12,4%), 30 (30,9%) – з мінімальними атеросклеротичними звуженнями, 55 (56,7%) – з гемодинамічно вираженими стенозами. Таким чином, серед КА з прогресуванням АТС найчастіше виявлялись судини з вираженими звуженнями, найрідше – відносно «здорові». Патологічний процес незалежно від тяжкості ураження КА прогресував рівномірно із середньою швидкістю 4,6±1,4% КА на рік: протягом перших 12 міс спостереження прогресування захворювання реєстрували у 20 КА (5,7%), упродовж другого та третього років – по 13 КА (3,7%), четвертого – у 18 судинах (5,1%) і т. д.

З-поміж 106 відносно «здорових» КА прогресування коронарного АТС реєстрували у 12 КА (11,3%). Серед 77 вінцевих судин з мінімальними атеросклеротичними звуженнями подальший розвиток патологічного процесу виявлено у 30 випадках (39,0%). Зі 168 КА, які мали виражені атеросклеротичні звуження, прогресування АТС спостерігали в 55 випадках (32,7%). Таким чином, частота прогресування АТС у групі хворих з КС в анамнезі безпосередньо залежала від тяжкості ураження КА при первинному обстеженні ($p<0,001$). Відсоткове співвідношення локалізації стенозів до та після КС суттєво не змінювалися: більше половини звужень в обох підгрупах локалізувались у середній третині (с/3) КА, близько 12% – у дистальній третині (д/3) ($p>0,05$). У групі пацієнтів з КС в анамнезі у всіх сегментах КА атероми, які не прогресували, виявляли удвічі частіше, ніж ті, які прогресували. Найчастіше атероми прогресували в с/3 КА, рідше – в д/3, однак відмінність не є статистично значущою ($p>0,05$). Значних відмінностей у прогресуванні біфуркаційних та небіфуркаційних стенозів не виявлено ($p>0,05$).

Було проведено обстеження 498 КА у 166 хворих з КШ в анамнезі. У 305 судинах (61,2%) виявлено прогресування коронарного АТС, з них 106 – ПМШГ ЛКА (34,8%), 97 – ОГ ЛКА (31,8%) та 102 – ПКА (33,4%). Отже, прогресування патологічного процесу у пацієнтів з перенесеними втручаннями на КА в анамнезі частіше спостерігається в ПМШГ ЛКА та ПКА, рідше – в ОГ ЛКА.

Далі було проаналізовано частоту прогресування патологічного процесу в кожній з підгруп КА (ПМШГ ЛКА, ОГ ЛКА, ПКА) залежно від наявності втручання на судині. Результати зазначеного аналізу наведено в таблицях 2, 3, 4.

За даними таблиці 2, серед 166 ПМШГ ЛКА у пацієнтів з КШ в анамнезі прогресування атеросклеротичного процесу виявлено у 106 судинах (63,9%), причому 101 КА (60,9%) підлягала оперативному втручанню, а 5 (3,0%) – ні. Перевірка за критерієм Пірсона (χ^2) продемонструвала статистично значущу відмінність між КА пацієнтів, які підлягали та не підлягали втручанням ($p<0,05$).

Згідно з даними таблиці 3 серед 166 ОГ ЛКА у пацієнтів з КШ в анамнезі прогресування АТС виявлено у 97 випадках (58,4%), 78 КА (47,0%) підлягали втручанню, а 19 (11,4%) – ні. Перевірка за критерієм Пірсона (χ^2) виявила статистично значущу відмінність між КА у хворих, які підлягали та не підлягали втручанням ($p<0,05$).

За даними таблиці 4, серед 166 ПКА у хворих з КШ в анамнезі прогресування атеросклеротичного процесу виявлено у 102 судинах (61,4%), причому 79 КА (47,6%) підлягали оперативному втручанню, а 23 (13,8%) – ні. Перевірка за критерієм Пірсона (χ^2) виявила статистично значущу відмінність між КА пацієнтів, які підлягали та не підлягали втручанням ($p<0,05$).

У хворих з КШ в анамнезі загальна кількість проаналізованих КА становила 498, з них 57 КА (11,5%) були відносно «здоровими» при первинному обстеженні, 52 (10,4%) – мали мінімальні атеросклеротичні ураження, 389 (78,1%) – гемодинамічно виражені стенози. Серед пацієнтів з множинними атеросклеротичними ураженнями, які в подальшому підлягали КШ, найчастіше АТС уражав ПМШГ ЛКА – 160 КА (96,4%), найрідше – ОГ ЛКА (133 КА; 80,1%) (табл. 5).

Таблиця 2. Частота прогресування коронарного АТС в ПМШГ ЛКА серед хворих з КШ в анамнезі

ПМШГ ЛКА	Є прогрес, к-ть/ %	Немає прогресу, к-ть/ %	Загалом, к-ть/ %
Підлягали втручанню	101/60,9	55/33,1	156/94,0
Не підлягали втручанню	5/3,0	5/3,0	10/6,0
Загалом	106/63,9	60/36,1	166/100

*p<0,05.

Таблиця 3. Частота прогресування коронарного АТС в ОГ ЛКА у хворих з КШ в анамнезі

ОГ ЛКА	Є прогрес, к-ть/ %	Немає прогресу, к-ть/ %	Загалом, к-ть/ %
Підлягали втручанню	78/47,0	27/16,3	105/63,3
Не підлягали втручанню	19/11,4	42/25,3	61/36,7
Загалом	97/58,4	69/41,6	166/100

*p<0,05.

Таблиця 4. Частота прогресування коронарного АТС в ПКА у пацієнтів з КШ в анамнезі

ПКА	Є прогрес, к-ть/ %	Немає прогресу, к-ть/ %	Загалом, к-ть/ %
Підлягали втручанню	79/47,6	32/19,3	111/66,9
Не підлягали втручанню	23/13,8	32/19,3	55/33,1
Загалом	102/61,4	64/38,6	166/100

*p<0,05.

Таблиця 5. Тяжкість ураження КА при первинному обстеженні у хворих з КШ в анамнезі

КА Тяжкість ураження КА	ПМШГ ЛКА/%	ОГ ЛКА/%	ПКА/%	Загалом/%	p
Відносно «здорові» КА	6/3,6	33/19,9	18/10,8	57/11,5	0,000
КА з мінімальними атеросклеротичними ураженнями	4/2,4	17/10,2	31/18,8	52/10,4	0,000
КА з вираженими атеросклеротичними ураженнями	156/94,0	116/69,9	117/70,4	389/ 78,1	0,000
Загалом	166	166	166	498	–

Серед пацієнтів з КШ в анамнезі протягом усього періоду спостереження з-поміж 498 КА патологічний процес прогресував у 305 судинах (61,2%), з них 13 судин при первинному обстеженні були відносно «здоровими» (4,3%), 25 (8,2%) – з мінімальними атеросклеротичними звуженнями, 267 (87,5%) – з гемодинамічно вираженими стенозами. Таким чином, серед КА з прогресуванням АТС найчастіше виявляли судини з вираженими звуженнями, рідше – відносно «здорові». Отже, частота виявлення КА з прогресуванням АТС у кожній групі залежить від первинної тяжкості ураження КА ($p<0,05$). Патологічний процес у всіх КА з прогресуванням АТС найбільш активно розвивався упродовж першого року спостереження: протягом перших 12 міс прогресування захворювання виявляли у 73 КА (14,7%), упродовж другого року – в 42 КА (8,5%), третього – в 37 КА (7,4%). Далі патологічний процес розвивався рівномірно. Середня швидкість прогресування становила 10,1±2,7% КА на рік. Відсоткові співвідношення локалізації стенозів до та після КС суттєво не змінювалися: близько половини звужень в обох підгрупах локалізувались у с/3 КА. При повторних обстеженнях дещо збільшилася частка стенозів, локалізованих в д/3 КА – з 13,7 до 15,1%, що свідчить про поширення коронарного АТС на дистальні ділянки коронарного русла у хворих з множинними атеросклеротичними ураженнями, однак відмінність не була статистично значущою ($p>0,05$). Серед пацієнтів після КШ як при первинному, так і при повторних обстеженнях атеросклеротичні бляшки найчастіше виявляли в ПМШГ ЛКА, рідше – в ОГ ЛКА. У хворих з КШ в анамнезі свіжі атероми утворювалися значно активніше в ділянках біфуркацій.

Висновки

Таким чином, серед пацієнтів обох груп при первинному обстеженні найчастіше АТС уражав ПМШГ ЛКА, рідше – ОГ ЛКА. Частота виявлення КА з прогресуванням патологічного процесу в групі хворих з КС та КШ в анамнезі значно відрізнялася: серед пацієнтів з КС в анамнезі позитивна динаміка в розвитку захворювання спостерігалася у 97 КА (27,6%), у групі хворих, які перенесли КШ, – в 305 судинах (61,2%). Найчастіше атеросклеротичний процес прогресував у пацієнтів із перенесеними втручаннями на КА в анамнезі в ПМШГ ЛКА та ПКА, найрідше – в ОГ ЛКА. Порівнявши кількість КА з прогресуванням АТС у пацієнтів з різними втручаннями на КА в анамнезі, можна зробити такий висновок: у групі хворих з КШ в анамнезі в ПМШГ ЛКА, ОГ ЛКА, ПКА частка вінцевих судин з прогресуванням АТС, як і при первинному обстеженні, була більш ніж удвічі вищою, аніж у хворих, яким виконувалися КС. У групі пацієнтів з КС в анамнезі швидкість прогресування атеросклеротичного процесу в КА рівномірна протягом усього періоду спостереження та становить у середньому 4,6±1,4% КА на рік. Серед пацієнтів з КШ в анамнезі коронарний АТС розвивався майже вдвічі інтенсивніше упродовж перших 12 міс спостереження. Середня швидкість прогресування патологічного процесу протягом усього періоду спостереження становила 10,1±2,7% КА на рік.

Таким чином, середня швидкість прогресування коронарного АТС серед пацієнтів з множинними атеросклеротичними ураженнями значно вища, ніж у пацієнтів з одиничними ураженнями. Вищезазначені дані ще раз підтверджують те, що порівняно з хворими, які перенесли КС, патологічний процес у пацієнтів з КШ в анамнезі перебігав агресивніше з піком активності на перший рік спостереження.

Порівняно з хворими з КС в анамнезі у групі хворих з множинними атеросклеротичними ураженнями, яким виконано КШ, АТС перебігав більш агресивно та частіше уражав дистальні ділянки коронарного русла. Отже, патологічний процес у пацієнтів із різними перенесеними втручаннями на КА в анамнезі продовжував прогресувати з різною інтенсивністю. У пацієнтів із КС в анамнезі АТС прогресував рівномірно, частіше в проксимальній третині (п/3) і с/3 ПМШГ ЛКА та ПКА. З часом збільшилася не лише кількість уражених КА, а й кількість стенозів, виявлених у них, а також частка біфуркаційних атером. Серед пацієнтів з КШ в анамнезі коронарний АТС, як і первинно, мав більш агресивний перебіг. Особливо активно патологічний процес розвивався протягом першого року спостереження, частіше в п/3 та с/3 ПМШГ ЛКА та ПКА. З плином часу збільшилася кількість уражених КА, кількість стенозів, зокрема біфуркаційних і локалізованих у д/3 КА.

М.Н. Кочуева, д. мед. н., профессор, кафедра терапии и нефрологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Отечный синдром при сердечной недостаточности: как одновременно улучшить качество и безопасность диуретической терапии

Сегодня в мире насчитывается более 23 млн больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Их численность в США приближается к 5,7 млн (2,3% населения). Распространенность ХСН во взрослой популяции европейских стран колеблется от 1 до 2%, при этом у лиц старше 70 лет данный показатель достигает 10%.

М.Н. Кочуева

Половина больных с ХСН имеют низкую фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) сердца. Этот вариант ХСН (систолический, СН-нФВ) наиболее понятен с точки зрения патофизиологии и лечения. У пациентов с СН-нФВ в 2/3 случаев причиной развития ХСН является ишемическая болезнь сердца (ИБС). Во многих случаях фактором риска возникновения ХСН оказывается артериальная гипертензия (АГ). Причинами СН-нФВ могут также выступать предшествующие вирусные инфекции (в том числе нераспознанные), злоупотребление алкоголем, химиотерапия (доксорубицин, трастузумаб и др.), идиопатическая дилатационная кардиомиопатия. Больные с ХСН с сохраненной ФВ (СН-сФВ) ЛЖ сердца (диастолическим вариантом ХСН) образуют группу пациентов, у которых остаются мало изученными эпидемиологические особенности, этиологические факторы, характер течения и, самое важное, – не разработаны принципы терапии. Больные с СН-сФВ, как правило, старше пациентов с СН-нФВ, отличаются лучшим прогнозом, среди них преобладают лица женского пола, особенно с сопутствующим ожирением, нередки случаи фибрилляции предсердий (ФП), причиной чаще является не ИБС, а АГ.

У пациентов с СН-нФВ ЛЖ после перенесенного повреждения миокарда (в том числе после инфаркта) наступают дезадаптивные изменения в неповрежденных кардиомиоцитах и внеклеточном матриксе, которые приводят к патологическому нарушению структурно-функционального состояния (ремоделированию) желудочка (расширению камеры и нарушению сократимости, то есть снижению ФВ). Любое первичное повреждение миокарда приводит к активации двух важнейших взаимосвязанных нейрогуморальных систем: ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатоадреналовой (САС). Чрезмерная активация этих нейрогуморальных систем лежит в основе прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и развития их универсального осложнения – ХСН. Центральная роль в этих процессах отводится активации РААС, прежде всего ее основным компонентам: ренину, ангиотензину II (АТII) и альдостерону. Предшественник АТII – ангиотензиноген – синтезируется в печени и является сывороточным белком. При расщеплении ангиотензиногена под действием ренина образуется ангиотензин I (АТI), из которого под влиянием различных ферментов, в том числе ангиотензинпревращающего (АПФ), образуется АТII. АТII оказывает большое количество негативных эффектов посредством связывания с рецепторами 1 типа к ангиотензину II. Он способствует вазоконстрикции (за счет сокращения гладкомышечных клеток) и повышению уровня артериального давления (АД), усилению сократимости миокарда, увеличению частоты сердечных сокращений – ЧСС и перегрузке сердца, реабсорбции натрия в почках (что приводит к увеличению объема циркулирующей крови и повышению АД), увеличению выделения катехоламинов из мозгового вещества надпочечников и симпатических нервных окончаний (симпатической активации), стимулирует пролиферацию миоцитов сосудистой стенки и продукцию альдостерона.

Альдостерон – минералокортикоид, который синтезируется клубочковой зоной коркового вещества надпочечников. К классическим эффектам альдостерона относятся стимуляция реабсорбции натрия и воды и экскреция калия и магния. Эти эффекты опосредуются через ядерные минералокортикоидные рецепторы, которые присутствуют в тканях большинства органов. Альдостерон увеличивает всасывание ионов натрия и воды из просвета кишечника в кровь, что в свою очередь обусловливает увеличение объема циркулирующей крови и приводит к повышению АД. Под действием альдостерона в организме происходит внутриклеточное увеличение содержания натрия и воды, в результате чего стенка сосудов набухает, просвет сосудов сужается, повышаются жесткость сосудистой стенки и скорость пульсовой волны.

Изменения сосудов происходят повсеместно – во всех органах, в том числе жизненно важных, так называемых органах-мишенях (сердце, головном мозге, почках, печени), что закономерно ухудшает прогноз пациентов. Задержка натрия и его отложение в интерстиции почек приводят к развитию нефропатии и снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), в результате чего увеличивается образование ренина в почках, ренин усиливает образование АТI – порочный круг замыкается.

Альдостерон способствует повсеместному избыточному образованию соединительной ткани – фиброзу. Фиброзные изменения в сердце увеличивают жесткость миокарда и обусловливают прогрессирование ХСН. Увеличение фиброзного компонента в сосудистой стенке повышает ее жесткость, что приводит к увеличению скорости пульсовой волны и повышению центрального аортального давления и, как следствие, к увеличению риска развития инфарктов и инсультов. Фиброз почечных структур обусловливает прогрессирование нефропатии.

Важнейшими причинами возникновения вторичных нефропатий являются АГ и сахарный диабет (СД) 2 типа.

Занимая лидирующие позиции по показателю распространенности среди хронических неинфекционных заболеваний, АГ и СД 2 типа нередко оказываются составляющими сочетанной (коморбидной) патологии, при которой наблюдается быстрое прогрессирующее поражение органов-мишеней, и прежде всего почек.

На фоне изменений, вызванных наличием ХСН (изменения дифференцировки почечной ткани, активация аутоиммунных процессов, нарушения интраренальной гемодинамики), АГ и СД 2 типа вносят большой негативный вклад в структурно-функциональное состояние почек, и на определенном этапе выраженная степень тяжести нефропатии может стать не только угрожающим фактором ухудшения прогноза, но и серьезным препятствием для назначения ряда лекарственных препаратов, которые относятся к средствам базисной терапии больных с ХСН, в частности ингибиторов АПФ (ИАПФ), блокаторов рецепторов АТII (БРА), диуретиков.

Таким образом, АТII и альдостерон обладают органоповреждающими эффектами и играют важную роль в патогенезе кардиоваскулярных заболеваний и их осложнений.

Это диктует необходимость выбора для терапии больных с ХСН лекарственных препаратов, обладающих органопротекторными и прогнозмодифицирующими свойствами.

Для лечения систолического варианта ХСН назначают ИАПФ (IA), БРА (IIA), бета-адреноблокаторы (IA), антагонисты альдостерона и минералокортикоидных рецепторов – АМР (IA), диуретики, дигоксин. Существует перечень препаратов, применения которых следует избегать при СН-нФВ: тиазолидиндионы (глитазоны), так как их использование может привести к ухудшению течения ХСН и увеличению риска госпитализации по поводу ХСН (IIIA); блокаторы кальциевых каналов (за исключением амлодипина и фелодипина), поскольку они обладают отрицательным инотропным эффектом и могут вызвать ухудшение течения ХСН (IIIB); нестероидные противовоспалительные препараты и ингибиторы циклооксигеназы-2, так как их назначение может приводить к задержке натрия и воды, ухудшению функционального состояния почек и прогрессированию ХСН (IIIB). Добавление БРА (или ингибитора ренина) к комбинации ИАПФ + АМР не рекомендуется ввиду риска развития почечной дисфункции и гиперкалиемии.

Что касается диастолического варианта ХСН, то рекомендации по лечению, способствующему снижению заболеваемости и смертности у пациентов с СН-сФВ, до настоящего времени не разработаны. Терапия этого контингента больных должна быть направлена на борьбу с АГ и миокардиальной ишемией и на контроль желудочкового ритма у пациентов с ФП. Результаты двух небольших исследований (менее 30 участников в каждом) показали, что у больных с СН-сФВ ЧСС-снижающий блокатор кальциевых каналов (БКК) верапамил может повышать толерантность к физическим нагрузкам и уменьшать выраженность симптомов ХСН. Недигидропиридиновые БКК могут быть полезными для осуществления контроля ЧСС у пациентов с ФП, АГ и миокардиальной ишемией (но только не в группе больных с СН-нФВ, у которых их отрицательное инотропное действие является опасным). Пациентам с СН-сФВ и ФП для контроля ЧСС могут назначаться бета-адреноблокаторы. Препараты, применение которых не рекомендовано при СН-нФВ, также не рекомендованы и у больных с СН-сФВ.

В отличие от ИАПФ, БРА, бета-адреноблокаторов и АМР данные по влиянию диуретиков на заболеваемость и смертность у пациентов с ХСН ограничены. В Кокрановском обзоре по применению диуретиков у больных с ХСН представлены данные 3 плацебо-контролируемых исследований, посвященных этой проблеме (R.F. Faris et al., 2006).

Столь небольшое количество специальных исследований по влиянию диуретиков на прогноз пациентов с ХСН связано с тем, что сформировать группу плацебо из декомпенсированных больных с одышкой и отеками, значительно ограничивающими выполнение физических нагрузок, крайне сложно с этической точки зрения.

Тем не менее диуретики относятся к препаратам базисной терапии пациентов с ХСН и отечным синдромом, который является одним из факторов, значительно ухудшающих качество жизни больных.

Бритомар (торасемид) таблетки пролонгированного действия 5 мг, 10 мг. Краткая инструкция по медицинскому применению препарата. Действующее вещество. Torasemide. **Лекарственная форма.** Таблетки пролонгированного действия. **Фармакологическая группа.** Мочегонные препараты. Высокоселективные диуретики. Код АТС С03С А04.
Показания. Лечение отеков, вызванных застойной сердечной недостаточностью, заболеваниями почек и печени. Лечение эссенциальной гипертензии в виде монотерапии или в комплексной терапии с другими гипотензивными средствами. **Побочные эффекты.** Увеличение частоты мочеиспускания, полиурия, ночная полиурия, диарея, головокружения, головная боль, сонливость.
Фармакологические свойства. Тормозит реабсорбцию ионов натрия и хлора в восходящей части петли Генле. Таблетки пролонгированного действия, обеспечивают постепенное выделение активного действующего вещества, которое снижает колебание его концентрации в сыворотке крови в отличие от препаратов немедленного действия.
Категория отпуска. По рецепту. Р.с. МЗ Украины: № UA/10403/01/01, № UA/10403/01/02 от 15.02.2010. Полная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. **Производство:** «Феррер Интернасиональ, С.А.», Испания. ООО «Такеда Украина»: 03150, г. Киев, ул. Красноармейская, 55Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929. **www.takeda.ua**

Takeda

Клинически манифестная ХСН сопряжена со снижением качества жизни, значительно более выраженным, чем при АГ, стенокардии, СД, хроническом обструктивном заболевании легких. Активная диуретическая терапия улучшает физический компонент оценки качества жизни, достоверно повышает показатель общего благополучия пациента. Применение диуретиков способствует уменьшению отеков и одного из главных симптомов ХСН – одышки.

Это средства симптоматической, но незаменимой терапии, в связи с чем назначение диуретиков показано при отечном синдроме у больных с ХСН независимо от ФВ ЛЖ сердца.

В лечении пациентов с ХСН чаще используются петлевые диуретики, вызывающие более интенсивный, но менее продолжительный диурез, чем тиазидные, которые оказывают более слабое, но пролонгированное диуретическое действие.

У больных с систолической ХСН более предпочтительно назначение петлевых диуретиков, но они могут применяться и в комбинации с тиазидными для лечения резистентных отеков. Тиазидные диуретики противопоказаны при снижении СКФ <30 мл/мин. Их относительно безопасные, метаболически нейтральные дозы колеблются в пределах от 12,5 до 25 мг, а выраженные диуретические эффекты наступают лишь при приеме доз, превышающих 25 мг. В связи с этим монотерапия безопасными дозами тиазидных диуретиков не используется у пациентов с выраженными отеками, когда необходимо быстрое достижение контроля симптомов. Применение указанных препаратов в низких дозах целесообразно при их назначении в комбинации с ИАПФ или БРА (и с ББК при тройной комбинации) в лечении АГ. Основной нишей использования тиазидного диуретика хлорталидона также является терапия АГ, поскольку препарат обладает свойством дилатации артериол. Его применение у пациентов с тяжелой ХСН может привести к избыточной гипотензии, снижению сердечного выброса, нарушениям перфузии в жизненно важных органах и ухудшению клинического течения ХСН.

Целью использования диуретиков является достижение и поддержание эуволемии («сухого веса» больного) с помощью самых низких доступных доз, позволяющих избежать риска дегидратации, гипокалиемии, гипотензии, почечной дисфункции, а также снижения сердечного выброса у пациентов с ХСН. Петлевые и тиазидные диуретики являются калийвыводящими, но при их применении в комбинации с ИАПФ (или БРА) и АМР восполнение запасов калия не требуется. Однако существует риск развития гиперкалиемии в случае назначения калийсберегающих диуретиков в дополнение к комбинации ИАПФ (или БРА) и АМР. Кроме того, одновременный прием всех трех препаратов – ИАПФ, АМР и БРА – не рекомендован ввиду риска острого повреждения почек.

Учитывая вероятность возникновения побочных эффектов диуретической терапии (гипокалиемия, гипотензия, активация нейрогормонов, электролитные нарушения), необходимо соблюдать правила назначения этой важной для лечения пациентов с ХСН группы препаратов:

– диуретическая терапия начинается только при наличии симптомов ХСН;

– диуретики должны назначаться на фоне уже проводимой терапии ИАПФ и бета-адреноблокаторами;

– мочегонная терапия осуществляется только в ежедневном режиме, так как прерывистые курсы приводят к гиперактивации нейрогормональных систем и повышению уровня нейрогормонов;

– назначение диуретиков происходит «от слабейшего к сильнейшему»;

– назначение и титрация дозы диуретиков на повышение требуют обязательного контроля уровня электролитов крови и СКФ, продолжительности интервала QT не реже 1 раза в неделю (после стабилизации состояния контроль уровня калия и креатинина крови (СКФ) осуществляется не менее 1 раза в 6 мес);

– диуретическая терапия проводится под контролем ежедневного взвешивания (максимальное снижение массы тела – 1 кг/сут в стационаре и 0,5-0,7 кг/сут – в амбулаторных условиях); по достижении устойчивого дегидратационного эффекта дозу диуретика титруют на снижение; оптимальный диурез достигается при обычном употреблении соли (4 г/сут) и уменьшении объема потребляемой жидкости до 1-1,2 л/сут.

Таким образом, побочные эффекты терапии петлевыми и тиазидными диуретиками долгое время оставались важной нерешенной проблемой в лечении больных с ХСН. Высокодозовая и/или длительная терапия мочегонными препаратами могла приводить к развитию гипокалиемии, гипомагниемии, гипонатриемии, гиперурикемии/подагры, гиповолемии, «рикошетной» задержке жидкости, формированию резистентности/рефрактерности, возникновению почечной недостаточности. Ситуация кардинально улучшилась с появлением в арсенале врачей эффективного и безопасного петлевого диуретика – торасемида. Это первый диуретик, способный влиять не только на симптоматику у пациентов с ХСН, но и на прогрессирование болезни и течение патологических процессов в сердечной мышце. Назначение торасемида позволяет преодолевать основные недостатки активной диуретической терапии. На фоне применения данного препарата не только усиливается собственно мочегонное действие, но и блокируются побочные эффекты (электролитные нарушения и активация РААС). Торасемид обоснованно считается диуретическим препаратом первого выбора в лечении больных с ХСН. В случае резистентности к принимаемым диуретикам или их низкой эффективности рекомендуется сменить ранее назначенный диуретик на торасемид. Торасемид показан при проявлениях задержки жидкости любой степени тяжести. Даже при выраженном отечном синдроме достаточно использования пероральной формы торасемида в высоких дозах. По сравнению с другими петлевыми диуретиками торасемид обладает лучшей абсорбцией и более длительной продолжительностью действия. Применение торасемида позволяет у значительно большей части пациентов с ХСН повысить уровень физической активности на один функциональный класс (ФК) по сравнению с больными, получавшими фуросемид. Торасемид обладает дозозависимым натрийуретическим эффектом, при этом выведение калия с мочой является весьма незначительным при назначении как низких, так и высоких суточных доз препарата. Торасемид, в отличие от других петлевых диуретиков, блокирует рецепторы минералокортикоидов, что обеспечивает значительное выведение натрия без усиления калийуреза. Кроме того, торасемид способен вызывать регресс фиброзных изменений миокарда у пациентов с ХСН.

Технологии фармацевтической промышленности не стоят на месте. На сегодня на рынке Украины представлен торасемид в инновационной форме пролонгированного высвобождения (торасемид ПВ) – Бритомар. Особенность этой формы выпуска заключается в добавлении в нее гидроколлоидного матрикса на основе гуаровой камеди, обеспечивающей пролонгированное высвобождение молекул торасемида. Это позволяет снизить пик концентрации на 30% и продлить время достижения пиковой концентрации на 45% в сравнении с торасемидом немедленного высвобождения. Тем самым обеспечивается более плавное достижение необходимой концентрации действующего вещества в плазме крови и продлевается период действия препарата после его приема.

При этом торасемид ПВ сохранил все свойства торасемида:

– минимальное влияние на обмен калия и магния;

– антиальдостероновый эффект;

– низкий риск развития ранней рефрактерности к проводимой диуретической терапии.

В клинической практике применение пролонгированной формы торасемида имеет ряд преимуществ.

1. Препарат предотвращает развитие у пациента пикового натрийуреза и последующей постдиуретической задержки натрия, что уменьшает вероятность отложения натрия в канальцах почек и предупреждает повреждение почек и развитие нефропатии

2. Достаточный натрийурез и отсутствие постдиуретической задержки позволяют избежать накопления натрия в сосудистой стенке. Вследствие этого не повышается жесткость сосудов, не увеличивается скорость пульсовой волны и не ухудшается прогноз. Таким образом, торасемид ПВ оказывает вазо- и нефропротекторный эффекты.

3. Пролонгированное высвобождение торасемида из таблетки Бритомара обеспечивает плавное изменение объема циркулирующей крови, отсутствие резких колебаний АД и, как следствие, отсутствие компенсаторной активации РААС и САС.

4. Благодаря пролонгированному высвобождению на фоне приема торасемида ПВ по сравнению с торасемидом немедленного высвобождения происходит более плавное нарастание диуреза, что позволяет ему приблизиться к физиологическому по кратности мочеиспусканий. При этом увеличивается объем выделяемой за одно мочеиспускание мочи.

Таким образом, торасемид ПВ высокоэффективен в терапии отечного синдрома у пациентов с ХСН, практически не обладает калийуретическим эффектом и у большинства больных повышает уровень физической активности на один ФК (по NYHA).

Препарат позволяет бережно относиться к сосудам и почкам пациента с ХСН, обеспечивает комфорт и удобство для больных в период диуретической терапии.

Торасемид пролонгированного высвобождения принимают 1 раз в сутки, независимо от приема пищи, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. Обычная начальная доза – 10 мг 1 раз в сутки. При отсутствии необходимого мочегонного эффекта дозу увеличивают в два раза до получения адекватного диуретического ответа. Максимальная суточная доза – 40 мг.

Список литературы находится в редакции.

UA/XMP/0216/0004

• Новини МОЗ

В МОЗ затвердили стандарти меддопомоги при посттравматичному стресовому розладі

МОЗ України затверджено стандарти меддопомоги при посттравматичному стресовому розладі (ПТСР).

Документи включають:

1. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Реакція на важкий стрес та розлади адаптації. Посттравматичний стресовий розлад».

2. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах, «Посттравматичний стресовий розлад».

В умовах ведення бойових дій на сході України частота виникнення посттравматичного стресового розладу може в кілька разів перевищувати середні показники. Тому заснована на доказах інформація про ПТСР та методи його сучасної діагностики й лікування є вкрай важливою.

Як відомо, посттравматичний стресовий розлад – це тяжкий психічний стан, що виникає внаслідок психотравмуючих ситуацій (участь у воєнних діях, насильство або загроза смерті). Характерні для ПТСР симптоми – психопатологічні переживання та високий рівень тривоги, які варіабельні і можуть зберігатися протягом тривалого часу.

Найбільш вразливими до ПТСР є не лише військові, а й члени їхніх родин, тимчасово переміщені особи та особи, які вимушені залишатися в зоні воєнного конфлікту.

Полтавські медики освоїли нові підходи в лікуванні інфаркту міокарда

З Полтавської області стартував цикл робочих поїздок фахівців МОЗ України на чолі з провідним науковим співробітником ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, доктором медичних наук, професором, головним позаштатним спеціалістом МОЗ України зі спеціальності «Кардіологія» Максимом Соколовим у рамках проведення освітньої програми «Регіональна реперфузійна мережа – національний стандарт лікування гострого інфаркту міокарда».

У навчальній робочій зустрічі в Полтаві взяли участь лікарі-кардіологи, терапевти, лікарі загальної практики-сімейної медицини, екстреної медичної допомоги та інші фахівці – всього понад 150 учасників. Отримані знання вони зможуть використовувати в організації необхідної медичної допомоги хворим з гострим інфарктом міокарда.

«Реперфузія – це повторне відновлення кровотоку по судинах серця. Реперфузійна терапія як нова методика лікування інфаркту міокарда з механічним відкриттям артерії за допомогою стента вже довела свою ефективність. І змінивши підходи у лікуванні, кількість смертей від цієї недуги можна скоротити вдвічі», – наголосив професор Максим Соколов.

Під час навчання надано можливість кожному учаснику спробувати свої сили на симуляторі для проведення інтервенційних втручань, а після завершення освітньої частини програми – проведено онлайн-тестування лікарів-учасників з подальшою видачею сертифікатів НМАПО ім. П.Л. Шупика.

Нагадаємо, МОЗ України започаткувало та впроваджує систему «Регіональної реперфузійної мережі» за допомогою громадської ініціативи «Stent for Life» в Україні з метою збереження життя й надання ефективної медичної допомоги українцям, хворим на гострий інфаркт міокарда. В рамках проекту подібні робочі поїздки протягом року плануються у вісім регіонів України – до Полтавської, Одеської, Хмельницької, Львівської, Івано-Франківської, Вінницької, Черкаської, Закарпатської областей.

Прес-служба МОЗ України

http://www.moz.gov.ua/ua/portal/pre_20160223_a.html

Л.А. Міщенко, д. мед. н., ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», від імені групи дослідників

Ефективність розувастатину в пацієнтів з ішемічною хворобою серця: результати відкритого проспективного дослідження «Чисті судини»

Історія застосування статинів налічує вже чверть століття. За цей час препарати даного класу вийшли на перше місце у світі за частотою призначень та стали одними з найбільш вивчених ліків. Результати численних досліджень, що загалом охоплюють 1 млн пацієнто-років, надають переконливі аргументи щодо ефективності статинів у вторинній та первинній профілактиці серцево-судинних захворювань (ССЗ).

Л.А. Міщенко

Безсумнівним є прогнозмодифікуюче значення статинотерапії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС). Суттєве зниження ризику серцево-судинних ускладнень (інфаркту міокарда, коронарної реваскуляризації, серцево-судинної смерті та смерті від усіх причин) у таких хворих під впливом статинів продемонстровано в дослідженнях 4S, CARE, TNT (4S Group, 1994; Sacks F.M., 1996; LaRosa J.C., 2004). Більш того, у пацієнтів зі стабільною ІХС застосування високих доз статинів сприяє сповільненню прогресування та навіть регресу коронарного атеросклерозу, що підтверджено результатами щойно опублікованого метааналізу Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group (Banach M., 2015). Його результати свідчать про достовірне зменшення об'єму атеросклеротичної бляшки, яке вперше було зафіксоване в дослідженні ASTEROID та відбулося на тлі значного (на 53%) зниження рівня атерогенного холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) під впливом розувастатину (Nissen S.E., 2006).

Ефективність статинотерапії у попередженні ССЗ напряму пов'язана з величиною зниження рівня ХС ЛПНЩ. Стратегія статинотерапії, яку нині застосовують у Європі, передбачає досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ, що визначається ступенем ризику ССЗ. Для пацієнтів дуже високого ризику, до яких відносяться хворі на ІХС, цільовим рівнем ХС ЛПНЩ є 1,8 ммоль/л. У США принцип застосування статинів ґрунтується на виборі інтенсивності терапії. Хворим на ІХС показана інтенсивна статинотерапія, що передбачає використання аторвастатину в дозах 40-80 мг/добу та розувастатину 20-40 мг/добу незалежно від вихідного рівня ХС ЛПНЩ. Такі дози найпотужніших статинів забезпечують зниження ХС ЛПНЩ на ≥50%, що дозволяє досягти цільових значень.

Проте попри наявні аргументи щодо необхідності й ефективності статинотерапії в пацієнтів з ІХС ситуація з призначенням цих препаратів, а отже, й з досягненням цільових рівнів ХС ЛПНЩ залишається погано контрольованою. Так, за результатами дослідження EUROASPIRE IV, у країнах Європи 87% пацієнтів дуже високого ризику отримують статини для вторинної профілактики ССЗ, проте тільки 21% з них мають ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (Kotseva K., 2015). За даними цього ж огляду, в Україні з 79% хворих дуже високого ризику, які застосовують статини, цільових значень ХС ЛПНЩ досягли лише 15% (Коваленко В.М., 2015). З одного боку, така ситуація зумовлена лікарською інерцією, яка полягає в переважному використанні низьких і помірних доз статинів, що не дозволяє досягти цільового ліпідзнижувального ефекту. Також спостерігається низька прихильність пацієнтів до статинотерапії, що пояснюється як системними чинниками (відсутність інститутів медичного страхування, самозабезпечення ліками та ін.), так і безпосередньо пов'язаними з пацієнтом факторами (Casula M., 2012). Відомо, що протягом року близько 50% хворих припиняють прийом призначених статинів. За результатами одного з опитувань, проведеного в США, переважна більшість пацієнтів, які припинили лікування, не були впевнені в користі цих ліків (81,7%) та поінформовані щодо їх значення для прогнозу (72,5%), а також не знали про необхідність їх тривалого застосування (97,7%) (McGinnis B., 2007). Дані цього анкетування свідчать про необхідність більш тісної й ефективної взаємодії між лікарем та пацієнтом для поширення знань та усвідомлення необхідності застосування статинів.

Одним із заходів подолання системних чинників є використання якісних генеричних статинів. У масштабному аналізі даних з реальної клінічної практики, який включив 13 799 пацієнтів (Ломбардія, Італія), було встановлено, що генеричні форми не поступаються брендовим статинам в аспекті ефективності та переносимості терапії. Частота відміни препарату (ВР 0,98; 95% ДІ 0,94-1,02) та ризик серцево-судинних ускладнень (ВР 0,98; 95% ДІ 0,79-1,22) були ідентичними у групах генеричних і брендових статинів (Corrao G., 2014).

Вітчизняний ринок статинів нещодавно поповнився генеричним розувастатином – препаратом Клівас. Компанією «Фарма Старт» було проведено скринінгову програму «Чисті судини», метою якої було вивчити ефективність переведення хворих на ІХС з інших статинів (при їх недостатній ефективності) на розувастатин (Клівас). У дослідженні брали участь 435 лікарів-кардіологів як амбулаторної, так і стаціонарної ланки державних і приватних закладів охорони здоров'я з обласних центрів та інших міст України (дослідженням було охоплено всі регіони, за винятком Донецької, Луганської областей та АР Крим). Критеріями включення були документована ІХС та попереднє призначення статинотерапії. У рамках програми дослідження виконували первинне обстеження, яке передбачало оцінку результативності попередньої статинотерапії (регулярність прийому, назва статину, переносимість терапії) та визначення показників ліпідного спектра крові на тлі застосованої терапії. На цьому ж візиті хворих переводили на розувастатин (Клівас) у дозі 20 мг/добу. Вибір дози ґрунтувався на рекомендаціях Американської колегії кардіологів / Американської асоціації серця (2013), в яких хворим на ІХС з метою вторинної профілактики рекомендовано застосовувати високоінтенсивну статинотерапію (у випадку розувастатину – 20-40 мг). Оцінка ефективності та переносимості терапії розувастатином (препаратом Клівас) проводилася через 4 тиж лікування. За принципом повноти даних на всіх етапах дослідження для остаточного аналізу було відібрано результати обстеження 9317 хворих на ІХС, середній вік яких становив 62,5±9,5 років (усі дані представлені у вигляді M±σ). У когорті обстежених переважали чоловіки (72,6%), у 64,4% учасників спостерігали поєднання ІХС та артеріальної гіпертензії.

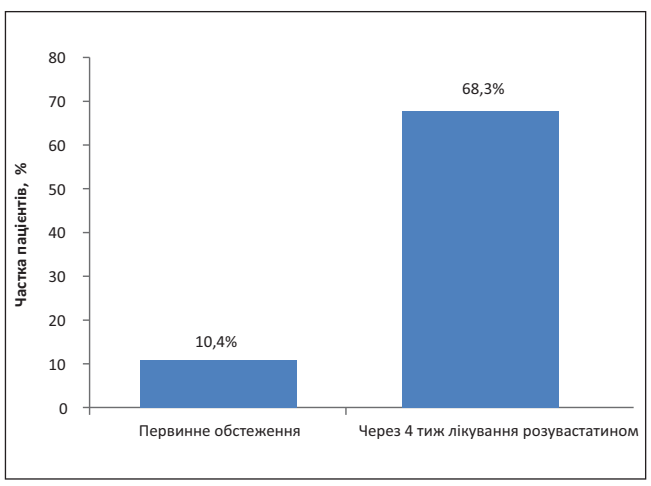


Рис. Зростання кількості хворих, які досягли цільових рівнів ХС ЛПНЩ на тлі терапії розувастатином

За результатами аналізу попередньої статинотерапії, більшість (68,5%) пацієнтів застосовували аторвастатин, розувастатин використовували 19,4% хворих, симвастатин – 12,1% учасників. Найчастіше лікарі обирали для лікування хворих на ІХС помірно інтенсивну статинотерапію: аторвастатин в дозі 20 мг (у 58,5% випадках), розувастатин у дозі 10 мг (у 74,8% осіб); високі дози статинів застосовувалися всього в 16,4% учасників групи аторвастатину (40 мг – 13,2%; 80 мг – 3,4%) та 25,2% пацієнтів групи розувастатину (20 мг – 19,8%; 40 мг – 5,4%). За результатами опитування, 79,6% хворих приймали статини регулярно (критерієм регулярного застосування вважали тривалість прийому 9 міс протягом року), при цьому 3,3% пацієнтів пов'язували з терапією статинами такі побічні явища, як нудота, здуття, дискомфорт в епігастрії та правому підребер'ї.

Аналіз показників ліпідного спектра крові продемонстрував недостатню ефективність статинотерапії в обстежених хворих на ІХС. Рівень загального холестерину (ЗХС) у середньому становив 5,09±0,84 ммоль/л, переважно за рахунок атерогенної фракції ХС ЛПНЩ (3,13±0,89 ммоль/л). Слід зазначити, що цільового рівня ХС ЛПНЩ (1,8 ммоль/л) вдалося досягти лише в 10,4% учасників, тобто приблизно в кожного 10-го хворого на ІХС. Це засвідчує низьку ефективність статинотерапії щодо контролю ХС ЛПНЩ за допомогою застосування низьких та помірних доз статинів у пацієнтів з ІХС в умовах реальної клінічної практики. Гіпертригліцеридемія спостерігалась у 32,2% пацієнтів, уміст тригліцеридів (ТГ) у середньому становив 1,87±0,98 ммоль/л. Рівень антиатерогенної фракції холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) у жінок відповідав значенням 1,24±0,83 ммоль/л, у чоловіків – 1,08±0,71 ммоль/л.

Обстеження пацієнтів через 4 тиж лікування розувастатином (препаратом Клівас) показало позитивну динаміку показників ліпідного спектра за рахунок як зниження вмісту атерогенних фракцій, так і зростання рівня ХС ЛПВЩ. На тлі застосування розувастатину спостерігали додаткове зменшення вмісту ЗХС на 13,2% (з 5,09±0,84 до 4,42±0,78 ммоль/л; $p<0,001$) з вираженим зниженням рівня ХС ЛПНЩ (на 20,6%: з 3,13±0,89 до 2,47±0,87 ммоль/л; $p<0,001$). Кількість осіб, які досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ, суттєво зросла: при первинному обстеженні частка таких пацієнтів становила 10,4%, натомість через 4 тиж вона збільшилась до 68,3% (рис.).

Таким чином, перехід на високоінтенсивну терапію розувастатином 20 мг (препаратом Клівас) супроводжувався значним збільшенням кількості хворих

на ІХС з ефективним контролем ХС ЛПНЩ. Поряд з цим відзначалися зменшення вмісту ТГ на 10,1% (з 1,87±0,98 до 1,67±0,95 ммоль/л; p<0,001) і додаткове зростання концентрації ХС ЛПВЩ на 4,2% в осіб чоловічої статі (з 1,08±0,71 до 1,14±0,82 ммоль/л; p<0,001) і на 4,3% у жінок (з 1,24±0,83 до 1,29±0,92 ммоль/л; p<0,001).

Більшість пацієнтів відмітили хорошу переносимість лікування розувастатином.

Кількість зареєстрованих побічних ефектів становила лише 1,2%, при цьому небажані явища мали переважно загальний характер (нудота, головний біль, слабкість) і не потребували відміни лікування.

Проведена скринінгова програма надає чіткі свідчення доцільності використання у хворих на ІХС розувастатину (препарату Клівас) у дозі 20 мг, що забезпечує зростання ліпідзнижувального ефекту та кількості осіб, які досягають цільового рівня ХС ЛПНЩ. Безумовно, частина пацієнтів дуже високого ризику потребують більш інтенсивної статинотерапії, проте розувастатин (препарату Клівас) у дозі 20 мг/добу надає можливість ефективного контролю ХС ЛПНЩ на рівні ≤1,8 ммоль/л у 68% хворих на ІХС. Результати програми з оцінки використання генеричного розувастатину (Клівас) зіставні з даними дослідження STELLAR, предметом якого було вивчення ефективності розувастатину в порівнянні з іншими статинами. Результати STELLAR засвідчили перевагу розувастатину над аторвастатином та симвастатином щодо ліпідзнижувального ефекту і, як наслідок, щодо кількості пацієнтів із цільовим зниженням ХС ЛПНЩ. Застосування розувастатину в дозі 20 мг/добу дозволило досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ у 77% пацієнтів, проте варто зазначити, що на той час цей показник становив 2,6 ммоль/л (Jones P.H., 2003).

Досягнення цільового рівня атерогенної фракції ХС ЛПНЩ є надзвичайно важливим завданням статинотерапії з точки зору попередження розвитку серцево-судинних ускладнень. Більше того, в дослідженні K.H. Lee (2011) у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда і рівнем ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л подальше

зниження вмісту останнього в крові за допомогою статина сприяло значному (на 42%) зменшенню числа випадків досягнення комбінованої кінцевої точки (кількість серйозних побічних явищ протягом року, включно з летальним випадком, повторним інфарктом міокарда, плановою реваскуляризацією та аорто-коронарним шунтуванням).

Здатність статинів сповільнювати прогресування атеросклерозу також залежить від вираженості зниження ХС ЛПНЩ. У дослідженні ASTEROID за участю 500 хворих на ІХС застосування розувастатину в дозі 40 мг/добу протягом 2 років сприяло достовірному зменшенню об'єму атеросклеротичної бляшки коронарних артерій за даними внутрішньосудинного УЗД, що відбулося на тлі значного покращення показників ліпідного спектра крові з вираженим (у середньому на 53%) зниженням рівня ХС ЛПНЩ (Nissen S.E., 2006). Водночас у дослідженнях з аторвастатином, симвастатином та правастатином зафіксовано менш виражений ліпідзнижувальний ефект (Nissen S.E., 2004; Nicholls S.J., 2007), що, ймовірно, стало причиною менш значимого порівняно з таким розувастатину (дослідження ASTEROID) впливу на об'єм атеросклеротичної бляшки в коронарних артеріях.

Безумовно, не можна обійти питання переносимості та безпеки статинотерапії ще й тому, що міфи з цього приводу суттєво впливають на прихильність пацієнтів до лікування. За даними опитування хворих, які припинили статинотерапію, найчастіше (42,2%) причиною відмови були побічні ефекти, друге місце (12,7%) посідало хвилювання з приводу можливої їх появи (McGinis B., 2007).

Останнім часом широко обговорюється зростання ризику розвитку цукрового діабету при тривалому використанні статинів, яке, за даними метааналізу N. Satar (2010), становить 9%. Проте експерти переконані, що користь від застосування статинів у вигляді суттєвого зменшення серцево-судинних ускладнень (зниження ХС ЛПНЩ на 3 ммоль/л асоціюється зі зниженням ризику серцево-судинної смерті на 50%) значно перевищує їх потенціальний діабетогенний ефект. Результати численних досліджень, зведені в метааналізі CTT, свідчать про незначний ризик розвитку міопатії (<1/1000 випадків) та зростання активності трансаміназ (0,5-2%) на тлі застосування статинів (CTT Collaboration, 2010). Найбезпечнішим з точки зору печінкових та м'язових побічних ефектів є розувастатин, на користь чого свідчать результати аналізу H.B. Brewer (2003), де міопатію зареєстровано менш ніж у 0,3% учасників, а зростання активності аланінамінотрансферази – у 0,2% пацієнтів, які отримували розувастатин у дозі 10-40 мг/добу. Хороший профіль безпеки та переносимості продемонстрував розувастатин (Клівас) й у всеукраїнському дослідженні: кількість побічних ефектів становила лише 1,2%.

Таким чином, результати скринінгової програми «Чисті судини» підтверджують доцільність переводу пацієнтів з ІХС на терапію розувастатином (у випадку неефективної статинотерапії). Експерти вважають, що його потужний ліпідзнижувальний потенціал та хороший профіль безпеки сприятимуть підвищенню прихильності хворих до терапії та зростанню кількості осіб з ефективним контролем ХС ЛПНЩ.

Список літератури знаходиться в редакції.

Анкета читателя

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

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

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

Фамилия, имя, отчество .....

.....

.....

.....

Специальность, место работы .....

.....

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

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

Подпись _____

Нам важно знать ваше мнение!

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

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

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

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

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера «Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология»? .....

На какую тему? .....
.....

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

Применение биологических препаратов в реальной практике: как повысить эффективность лечения и снизить риски?

По материалам научно-практической конференции «Стандартизированные подходы к диагностике и лечению ревматических заболеваний» (22-23 октября, г. Киев)

Внедрение в клиническую практику биологических препаратов радикально изменило возможности лечения пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Однако по мере расширения спектра биологических препаратов и накопления опыта их применения возникает все больше вопросов в отношении оптимизации данного вида терапии, выбора препаратов с наиболее высокой первичной и вторичной эффективностью и наименьшим количеством побочных эффектов. Эти вопросы актуальны не только для пациентов и врачей, но и для организаторов системы здравоохранения, что связано с высокой стоимостью биологической терапии и необходимостью выбора препаратов с оптимальным соотношением эффективность/безопасность для включения в программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи пациентам с тяжелыми ревматологическими заболеваниями.

О.Б. Яременко

Данные мировой клинической практики в области первичной и вторичной эффективности биологических препаратов были проанализированы в ходе выступления **главного внештатного ревматолога Министерства здравоохранения Украины, заведующего кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктора медицинских наук, профессора Олега Борисовича Яременко**.

– Наиболее широкое признание среди методов биологической терапии в ревматологии получила антицитокиновая терапия и, прежде всего, нейтрализация фактора некроза опухоли α (ФНО-α), роль которого в патогенезе ревматологических заболеваний не вызывает сомнений.

В настоящее время в мире расходы на приобретение ингибиторов ФНО составляют большую часть в общей структуре расходов на покупку противоревматических препаратов, и вопросы первичной и вторичной эффективности представителей этой группы очень активно изучаются не только в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), но и в обсервационных. Именно обсервационные исследования предоставляют возможность анализировать результаты применения препаратов в реальной клинической практике на протяжении длительного времени в крупных когортах пациентов с различными вариантами течения заболеваний и различными сопутствующими состояниями. Наблюдения в рамках таких исследований позволяют получить информацию о долговременной эффективности лекарственных средств, выявить побочные эффекты, редко встречающиеся при проведении РКИ, их последствия и т.д. Например, по данным голландского регистра DREAM, в который включали пациентов с ревматоидным артритом, частота достижения целей терапии при лечении ингибиторами ФНО оказалась ниже таковой в РКИ. При этом только в 34-79% случаев характеристики пациентов отвечали критериям включения в РКИ. Таким образом, данные регистров сегодня рассматриваются как ценный источник информации наряду с результатами РКИ, более того – высказывается мнение о том, что эти данные целесообразно использовать при составлении унифицированных клинических протоколов по лечению пациентов с ревматическими заболеваниями.

В крупных регистрах существует возможность оценить количество пациентов, получающих одну и ту же терапию на протяжении длительного времени. Этот показатель рассматривается в качестве суррогатного критерия первичной и вторичной эффективности и переносимости лекарственных средств. Так, в одном из крупнейших регистров – датском регистре DANBIO, в котором на протяжении 10 лет оценивали частоту приема и отмены биологических препаратов, – показано, что среди представителей группы ингибиторов ФНО наибольшее количество пациентов, остающихся на терапии длительно (в течение 4 лет), и наименьшая частота отмены характерны для этанерцепта. Эти данные совпадают с результатами системного обзора регистров стран Европейского Союза (A. Arora, 2013), согласно которым показатели длительности приема препаратов и количества больных, получающих лечение, оказались большими для этанерцепта и адалимумаба по сравнению с другими представителями группы ингибиторов ФНО (инфликсимабом). При этом количество пациентов, получавших этанерцепт в течение 1-5 лет, на 4-7% превышало таковое в когорте лечившихся адалимумабом.

Закономерно возникает вопрос о причинах различий в частоте и сроках приема биологических препаратов одной и той же группы. Безусловно, эти показатели зависят от выраженности клинического ответа на терапию и профиля переносимости препарата. Данному вопросу сегодня уделяется большое внимание, и в публикациях последних лет звучит мнение о том, что выраженность ответа на биологическую терапию зависит от многих факторов, в том числе – от иммуногенности, т.е. способности препарата индуцировать образование антител, которые могут снижать его концентрацию в крови, как это показано, в частности, для инфликсимаба и адалимумаба (G.M. Bartels et al., 2011; G.S. Wolbink et al., 2009). В свою очередь, уменьшение концентрации препарата в крови обусловливает снижение клинического ответа и потребность в повышении его дозы с течением времени, что может негативно отражаться на переносимости терапии. Данные систематического обзора, посвященного оценке частоты случаев изменения доз ингибиторов ФНО, свидетельствуют о том, что необходимость в их повышении наиболее часто возникает при лечении инфликсимабом и реже всего – при использовании этанерцепта (R. Moots et al., 2013).

Помимо самого факта выработки антител, большое значение имеет титр образующихся антител и их тип (нейтрализующие или ненейтрализующие). Если суммировать данные, накопленные в отношении ингибиторов ФНО при их применении у пациентов с различными ревматологическими заболеваниями – ревматоидным артритом, псориатическим артритом, анкилозирующим спондилоартритом, то очевидно, что реже всего антитела образуются на фоне терапии этанерцептом, и их наличие не влияет на эффективность терапии (F.B. Vincent et al., 2013). Это связано с особенностями структуры молекулы этанерцепта, который, в отличие от адалимумаба и инфликсимаба, не является моноклональным антителом, а представляет собой гибридную молекулу, включающую

Рис. Алгоритм лечения пациентов, у которых отсутствует ответ на терапию с применением ингибиторов ФНО

Таблица. Терапевтический алгоритм, основанный на концентрации лекарственного средства в сыворотке крови

	Контроль заболевания			
Сывороточный уровень		**Оптимальный**	**Приемлемый**	**Неадекватный**
	Высокое	**Снижение дозы**	**Без изменения дозы[1]**	**Перевод**
	Целевой диапазон	**Без изменения дозы**	**Рассмотреть целесообразность увеличения дозы[1, 2]**	
	Низкое	**Без изменения дозы[3]**	**Увеличение дозы[2]**	

[1] Следует рассмотреть целесообразность другого медикаментозного или немедикаментозного вмешательства.
[2] Доза может быть увеличена, если максимальная утвержденная доза еще не достигнута, в этом случае следует учитывать переносимость лекарственного средства.
[3] Необходима коррекция режима дозирования, для повышения остаточной концентрации до уровня, превышающего порог иммуногенности.
RA – ревматоидный артрит; ингибиторы ФНО – ингибиторы фактора некроза опухоли.

ФНО-рецептор с молекулярной массой 75 kD и Fc-фрагмент иммуноглобулина I человека.

Одним из путей предупреждения низкого ответа на терапию биологическими препаратами является применение метотрексата: в ходе исследований показана более высокая частота достижения клинического результата у пациентов, принимающих комбинированное лечение, и данный эффект метотрексата является дозозависимым.

В настоящее время разработаны алгоритмы действий при отсутствии ответа на терапию биологическими агентами, основанные на оценке концентрации действующего вещества в крови и наличия антител к препарату (рис., табл.).

Следует помнить, что длительность приема биологического препарата и удовлетворенность пациентов результатами терапии во многом зависят от его профиля безопасности и переносимости. Согласно данным Кокрановского метаанализа в большинстве случаев биологические препараты демонстрируют сопоставимый профиль безопасности, тем не менее, для этанерцепта характерен меньший риск отмены терапии вследствие возникновения нежелательных явлений (Singh et al., 2009).

Важный вопрос, который всегда беспокоит ревматологов, назначающих своим пациентам биологическую терапию, – повышение риска возникновения инфекционных и опухолевых заболеваний. Следует отметить, что анализ данных относительно всех случаев выявления онкологических заболеваний упациентов, принимавших биологические препараты, не показал достоверного увеличения риска их развития на фоне терапии ингибиторами ФНО (J. Asking et al., 2011). Исключением является рак кожи, риск развития которого повышается при использовании всех биологических агентов.

Что касается риска реактивации туберкулеза, то результаты регистров RATIO и BSRBR свидетельствуют о том, что наиболее низкая частота развития этого осложнения наблюдается при применении этанерцепта по сравнению с использованием других ингибиторов ФНО – адалимумаба и инфликсимаба.

Таким образом, в реальной клинической практике мы можем влиять на различные риски, связанные с применением биологических препаратов, путем правильного выбора препарата (с учетом данных анамнеза пациентов), контроля показателей эффективности терапии и использования комбинированных схем лечения.

Важным моментом при проведении биологической терапии с применением ингибиторов ФНО является тщательный терапевтический мониторинг эффективности лекарственного средства (не реже, чем каждые 3 месяца). Результаты мониторинга позволяют вовремя выявить отсутствие или недостаточную первичную эффективность терапии, нежелательные реакции на препараты, вторичную утрату терапевтического ответа. Методы терапевтического мониторинга эффективности биологических препаратов в клинической практике должны быть усовершенствованы с учетом данных исследований, касающихся взаимосвязи концентрация-ответ.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

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

WUKENB0316030

Ревматология • Дайджест

Как мотивировать пациентов с ревматоидным артритом бросить курить?

Курение является значимым фактором риска развития ревматоидного артрита (РА). Отказ от этой пагубной привычки – необходимое условие успешного ведения пациентов. Но большинство курильщиков очень болезненно переносят расставание с сигаретой. Интересный опыт борьбы с курением у пациентов с РА недавно опубликовали шотландские исследователи. Они разработали специальные мотивационные материалы (памятки, плакаты) на основании результатов предварительного опроса пациентов, целью которого было оценить индивидуальные представления о вреде курения для здоровья. В группе, включившей 320 амбулаторных пациентов с подтвержденным диагнозом сероположительного РА, проводился телефонный опрос, в ходе которого оценивался статус курения и опыт отказа от курения, если таковой был. Оказалось, что многие бывшие курильщики с РА отказались от этой привычки, когда у них развилось одно из заболеваний, которое в общественном сознании имеет сильную ассоциацию с курением, например, эмфизема легких. Эта особенность была использована при разработке иллюстрированных материалов, которые демонстрируют, что РА – это заболевание с такой же сильной связью с курением. Впоследствии эти материалы были использованы в кампании по борьбе с курением в г. Fife (Шотландия), которая стартовала в 2011 г. Опрос, проведенный по завершении кампании среди 380 пациентов, выявил повышение обеспокоенности по поводу связи курения с РА на 21%, а по поводу негативного влияния курения на результаты терапии РА – на 45%. 75 из 380 пациентов бросили курить в период проведения кампании. По результатам опроса, на решение 13 из них повлияли новые мотивационные материалы, разработанные с учетом предыдущего опыта экс-курильщиков с РА. Таким образом, мотивация на отказ от курения, проводимая с учетом доминирующих в сознании пациента опасений по поводу влияния курения на здоровье, может быть эффективной стратегией борьбы с этой вредной привычкой. Вместе с тем небольшое количество пациентов, бросивших курить согласно данным исследования (75 из 380), еще раз подтверждает, насколько трудно преодолеть физическую зависимость от никотина, даже при хорошо спланированной и наглядной мотивационной работе.

Harris H.E. et al. J. Rheumatol. 2016 Feb 15. pii: jrheum.141368.

Скрытое поражение суставов у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) имеют множество внекишечных проявлений, самым частым из которых считается поражение суставов. Международной группой авторов (Италия, Португалия, Мексика) было проведено многоцентровое исследование распространенности субклинического поражения мышечно-скелетных структур у пациентов с ВЗК по данным ультрасонографии. На базе трех ревматологических центров в исследование включили 76 пациентов с ВЗК, 20 больных спондилоартритом и 45 здоровых добровольцев в качестве контрольной группы. Все пациенты были тщательно обследованы на предмет наличия мышечно-скелетных симптомов опытным ревматологом, который не был в курсе диагноза. Ультразвуковое исследование (УЗИ) конечностей выполнялось в обычном серошкальном и в допплеровском режиме для поиска скрытой патологии суставов или энтезисов. Врачи, проводившие УЗИ, также были ослеплены относительно диагнозов. Из 76 пациентов с ВЗК у 64 (84,1%) было обнаружено поражение хотя бы одного энтезиса по данным серошкального УЗИ, а у 11 (13,9%) при проведении допплерографии выявлялись энтезиты более одной локализации. Чаще всего обнаруживались поражения сухожилия надколенника и четырехглавой мышцы бедра. У 32 пациентов (42,1%) было выявлено субклиническое поражение суставов, чаще всего коленного. У пациентов с ВЗК обнаруживалось достоверно большее количество вовлеченных энтезисов и суставов по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$), но результаты УЗИ в группах ВЗК и спондилоартрита достоверно не различались, как и между подгруппами пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом. Из лабораторных маркеров ВЗК только обнаружение перинуклеарных антинейтрофильных антител у пациентов достоверно ассоциировалось с субклиническим энтезитом.

Rovisco J BMC Musculoskelet Disord. 2016 Feb 16; 17(1): 84.

У пациентов с ревматоидным артритом следует учитывать повышенный риск развития сахарного диабета

Ревматоидный артрит характеризуется множественными коморбидными связями, в частности пациенты с этим диагнозом имеют на 50% повышенный сердечно-сосудистый риск относительно общей популяции. Одним из основных факторов кардиоваскулярного риска является сахарный диабет (СД). Итальянские исследователи изучали распространенность недиагностированного СД и преддиабета среди пациентов с РА. В исследование включили 100 больных с подтвержденным диагнозом РА, у которых измеряли уровень гликемии натощак, определяли липидный профиль крови и проводили тесты на толерантность к глюкозе. Результаты сопоставили с данными, полученными в контрольной группе, которую набрали из пациентов с невоспалительными заболеваниями (остеоартрит и фибромиалгия). В результате между группами РА и контроля достоверно не различались показатели распространенности гипергликемии натощак (9 из 100 против 12 из 100; $p=0,49$), нарушенной толерантности к глюкозе (19 из 100 против 12 из 100; $p=0,17$), а также обоих видов нарушений, характерных для преддиабета (5 из 100 против 9 из 100; $p=0,27$). Вместе с тем распространенность показателей гликемии, соответствующих критериям диагноза СД, была достоверно выше среди пациентов с РА (10 из 100 против 2 из 100; $p=0,02$). По результатам логистического регрессионного анализа, вероятность обнаружения преддиабета или СД 2 типа у пациентов с РА повышается по мере увеличения возраста и длительности заболевания. Стаж РА более 33 месяцев почти в 2 раза увеличивал вероятность обнаружения СД 2 типа. Авторы исследования заключили, что диагноз РА ассоциируется с повышенным риском развития СД, вероятность обнаружения которого особенно высока у пациентов с длительным анамнезом ревматического заболевания.

Ursini F et al. Medicine (Baltimore). 2016 Feb; 95(7): e2552.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***

И.И. Князькова, профессор кафедры клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

Вопросы терапии остеоартроза

И.И. Князькова

Остеоартроз (ОА, синоним «остеоартрит») – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех суставных структур (хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц). По определению Национального института здоровья и совершенствования клинической помощи (NICE, Великобритания, 2014 г.), ОА – клинический синдром, обусловленный болью в суставах и сопряженный с нарушением функциональной активности и снижением качества жизни.

Для ОА характерно неуклонно прогрессирующее течение с развитием функциональных нарушений суставов (в особенности нижних конечностей – коленных и тазобедренных), приводящее к ограничению физических возможностей и социальных функций, ухудшению качества жизни пациентов и инвалидизации.

Основным симптомом при ОА является боль. Именно она становится решающим фактором обращения пациентов за медицинской помощью, является основной причиной снижения качества жизни, а также влияет на повседневную деятельность и приводит к формированию болевого поведения.

До недавнего времени считалось, что боль при ОА носит исключительно ноцицептивный характер и обусловлена воспалительно-дегенеративными изменениями сустава. Однако такая модель формирования болевого синдрома не позволяет объяснить несоответствие между интенсивностью боли и выраженностью структурных изменений. Она также не объясняет наличие вторичной гипералгезии (изменение поверхностной чувствительности в областях, расположенных вне сустава). Недавно проведенные нейрофизиологические исследования позволяют предположить, что в формировании боли при ОА могут участвовать нейрогенные механизмы, связанные с нейропластическими изменениями в центральной нервной системе. Результаты исследований последних лет дают основания полагать, что лица, страдающие ОА, могут испытывать боль разного уровня, в основе которой лежат два механизма: ноцицептивный и дисфункциональный (рис.), в связи с чем повышается интерес к препаратам центрального действия, в частности ингибиторам обратного захвата норадреналина и селективным ингибиторам обратного захвата серотонина.

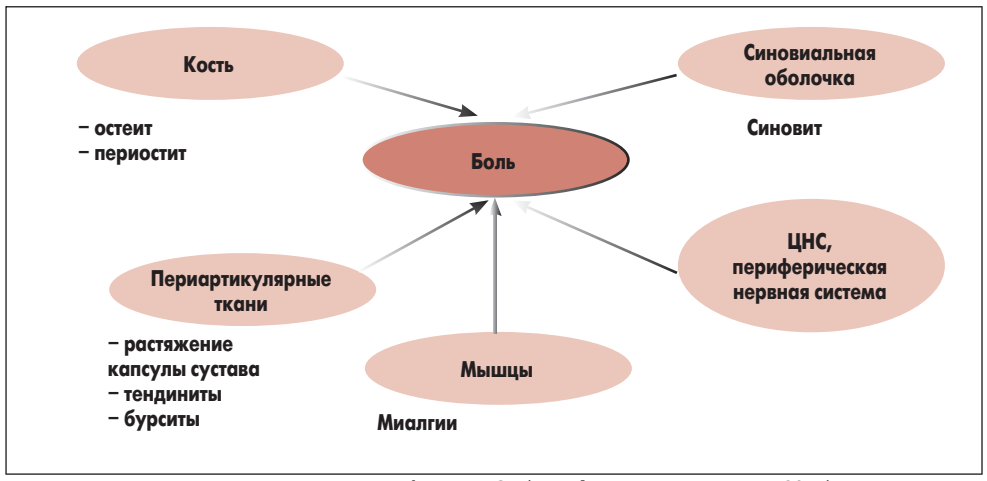


Рис. Источники и причины боли при ОА (по Е.Ф. Туровская и соавт., 2014)

Лечение

Несмотря на большое количество рекомендаций по ведению пациентов с ОА, лечение этого заболевания остается непростой задачей. Предполагается, что это обусловлено многообразием форм ОА и гетерогенностью популяции больных, что может вносить определенные коррективы в отношении эффективности медикаментозной терапии ОА.

Оптимальная лечебная стратегия у пациентов с ОА включает нефармакологическое лечение и медикаментозную терапию, направленные на ограничение прогрессирования заболевания, уменьшение боли, снижение риска возникновения обострения и вовлечения новых суставов, предупреждение развития деформации суставов и инвалидизации.

Выбор способа лечения определяется рядом факторов, среди которых основное значение имеют выраженность боли и воспалительной реакции, функциональная недостаточность, степень структурных изменений, возраст пациента и наличие сопутствующих заболеваний.

Немедикаментозное лечение

Основные мероприятия для всех пациентов с ОА независимо от наличия сопутствующих заболеваний включают контроль массы тела, оптимизацию двигательного стереотипа, лечебную физкультуру (комплексы двигательных, силовых и аэробных физических упражнений), обучение больных методикам самоконтроля своего состояния и регулярные образовательные программы.

В клинических рекомендациях по ведению пациентов с ОА подчеркивается важность физических упражнений, которые должны быть подобраны индивидуально после оценки состояния больного.

Комплекс лечебной физкультуры направлен на повышение тонуса ослабленных групп мышц, усиление трофики пораженных суставов, улучшение функциональной способности пациента. Установлено, что при поражении коленных суставов упражнения для укрепления силы четырехглавой мышцы бедра способствуют достоверному уменьшению боли и сопоставимы по эффективности с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Показано, что у больных с ОА тазобедренных суставов силовые физические упражнения (изометрические, упражнения с противодействием) приводят к уменьшению суставной боли.

Поскольку одной из причин развития и прогрессирования дегенеративных изменений в суставе считается перегрузка суставного хряща, одним из способов лечения является осевая разгрузка сустава. Больным не показана длительная ходьба, длительное стояние на ногах, ношение тяжестей, длительное хождение по лестнице. Следует подчеркнуть важность участия в лечебном процессе физиотерапевта, который оценивает функциональный статус пациента, обращая особое внимание на отклонения оси суставов, поскольку варусная и вальгусная деформации являются признанными факторами риска не только развития, но и прогрессирования ОА. Использование ортезов для коррекции оси коленного сустава и ортопедических стелек улучшает биомеханику сустава, и, как следствие, уменьшается боль в суставах, улучшается их функция, а длительное применение даже замедляет прогрессирование патологического процесса. К специальным приспособлениям также относится трость, которую пациент использует при ходьбе, держа в руке, противоположной пораженной нижней конечности.

Физиотерапия

Следует подчеркнуть важность физических методов реабилитации у пациентов с ОА. Продемонстрировано, что физиотерапия наиболее полезна при ОА крупных суставов нижних конечностей. Так, с целью обезболивания, уменьшения отека околосуставных тканей, рефлекторного спазма околосуставных мышц, улучшения микроциркуляции, лечения слабого или умеренного синовита применяют следующие процедуры:

– воздействие электромагнитных полей сверхвысоких и высоких частот;

– ультразвуковую терапию (включая фонофорез противовоспалительных лекарственных средств);

– коротковолновую диатермию (при отсутствии синовита);

– микроволновую терапию;

– электрофорез противовоспалительных препаратов (диклофенак натрия, гидрокортизон, диметилсульфоксид);

– лазерную терапию;

– аппликации теплоносителей (иловая и торфяная лечебные грязи, парафин, озокерит);

– бальнеотерапию (радоновые, сероводородные, хлоридно-натриевые, скипидарные, йодобромные ванны);

– гидротерапию (уменьшает гравитационную нагрузку на суставы, преимущественно тазобедренный).

Иглорефлексотерапия

Акупунктура может использоваться у некоторых больных с гонартрозом с аналгетической целью. Однако необходимо отметить недостаточность доказательной базы. В рекомендациях Международного общества по изучению остеоартрита (OARSI) отмечено, что иглоукалывание при ОА тестировалось в многочисленных клинических исследованиях. Недавний анализ 16 рандомизированных клинических исследований показал статистически значимое преимущество акупунктуры. Эксперты Американской коллегии ревматологов (ACR) рекомендуют традиционную китайскую акупунктуру у пациентов с ОА с хронической умеренной и сильной болью, являющихся кандидатами для эндопротезирования коленного сустава, у которых этот метод не может быть применен (ввиду наличия противопоказаний и др.).

Медикаментозная терапия
Парацетамол (ацетаминофен)

Механизм действия ацетаминофена до конца не ясен. Предполагается, что этот препарат ингибирует синтез простагландина Е2 и оксида азота (NO) в спинном мозге, являясь центральным аналгетиком.

При невыраженной боли в суставах рекомендуется прием парацетамола в дозе 2 г/сут. Доказана безопасность применения препарата в указанной дозе в течение 2 лет. Согласно данным исследования В.А. Насоновой при использовании парацетамола только 10% пациентов с ОА отметили улучшение и около 60% – ухудшение на фоне лечения.

Следует помнить о том, что превышение рекомендуемой дозировки приводит к развитию побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При длительном приеме парацетамола и в случае применения препарата в высоких суточных дозах он проявляет гепато- и нефротоксичность. В США использование парацетамола является наиболее частой причиной лекарственного поражения печени.

В систематический обзор и метаанализ, посвященный изучению эффективности и безопасности парацетамола при боли в спине и ОА, включили 13 рандомизированных контролируемых исследований. Установлено, что парацетамол является неэффективным для уменьшения интенсивности боли и восстановления двигательной активности у пациентов с болью в пояснице (высокий уровень доказательств) и оказывает существенное, но клинически незначимое влияние в отношении боли и двигательной активности у пациентов с ОА. При этом у больных, принимающих парацетамол, почти в 4 раза чаще регистрировались нежелательные явления в сравнении с пациентами, получающими плацебо. Кроме того, анализ большого проспективного исследования Nurses' Health Study показал, что регулярный прием парацетамола (более 22 дней в месяц) ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых событий (относительный риск 1,4; 95% доверительный интервал 1,1-1,6), аналогично риску развития сердечно-сосудистых осложнений при приеме НПВП (ОР 1,4; 95% ДИ 1,3-1,6).

В рекомендациях отмечается, что парацетамол может быть назначен пациентам без коморбидных состояний, поэтому большинство клиницистов не считают этот препарат лекарственным средством первой линии для ведения больных с ОА.

В случае неэффективности парацетамола, а также при наличии признаков воспаления показано назначение НПВП.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

НПВП – обширная группа различных по химической структуре препаратов, объединенных общим механизмом фармакологического действия: блокадой фермента циклооксигеназы, снижением синтеза простагландинов в очаге воспаления или повреждения ткани и способностью оказывать обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие. НПВП – важнейший инструмент терапии острой и хронической боли при большом количестве заболеваний и патологических состояний. Продемонстрировано, что НПВП значительно эффективнее парацетамола, поэтому при ОА они

часто являются препаратами первой линии. В систематическом обзоре, включившем 15 рандомизированных клинических исследований с участием 5986 пациентов, из которых в 7 исследованиях парацетамол сравнивался с плацебо, а в 10 – с НПВП (в том числе в двух – и с плацебо), продемонстрировано, что парацетамол превосходил плацебо у пациентов с ОА по способности снижать интенсивность боли. Однако НПВП обладали достоверно более высокой эффективностью по степени уменьшения боли, общему клиническому впечатлению и улучшению функции пораженных суставов в сравнении с парацетамолом. При оценке переносимости статистически значимых различий между парацетамолом и НПВП не отмечено. В то же время частота гастроинтестинальных побочных эффектов на фоне терапии НПВП была выше.

Авторы заключили, что НПВП по сравнению с парацетамолом обладают более высокой аналгетической эффективностью у пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов, особенно при умеренном и выраженном болевом синдроме.

Основные положения по применению НПВП (А.Е. Каратеев и соавт., 2015).

1. Все НПВП в адекватных противовоспалительных дозах (средних и максимальных терапевтических) оказывают сопоставимый аналгетический эффект.
2. Эффективность НПВП в целом зависит от дозы. Использование более высоких доз позволяет обеспечить более выраженное обезболивающее действие.
3. Применение инъекционных (внутривенное и внутримышечное введение), а также водорастворимых форм НПВП для приема внутрь может иметь преимущества в скорости наступления обезболивающего эффекта в сравнении с приемом стандартных таблеток и капсул. В то же время мы не располагаем однозначными данными о том, что использование НПВП в инъекционных или водорастворимых формах для приема внутрь имеет преимущества перед назначением пероральных форм по выраженности обезболивающего и противовоспалительного действия при проведении лечения более 1 дня.
4. НПВП в средних и максимальных терапевтических дозах более эффективны, чем максимальная терапевтическая доза парацетамола 4 г/сут.
5. НПВП в средних и максимальных терапевтических дозах при лечении хронической боли не уступают по эффективности «мягким» опиоидным препаратам.
6. Использование НПВП в периоперационном периоде (как компонента мультимодальной аналгезии) и в качестве дополнительного средства для контроля боли у пациентов онкологического профиля позволяет повысить эффективность обезболивания, снизить потребность в наркотических аналгетиках и частоту нежелательных реакций, связанных с применением опиоидов.
7. В некоторых ситуациях (в частности, при лечении ОА) длительное непрерывное применение НПВП обеспечивает лучший контроль симптомов заболевания, чем прием НПВП в режиме «по требованию».
8. При лечении анкилозирующего спондилита длительное использование НПВП способно замедлять прогрессирование болезни.
9. Локальные формы НПВП обладают доказанной аналгетической и противовоспалительной эффективностью.

Недавние систематические обзоры не выявили различий в отношении эффективности между неселективными и селективными НПВП, поэтому выбор НПВП зависит от профиля безопасности препарата, сопутствующих заболеваний пациента и его состояния.

В метаанализе, включившем 26 исследований, проведено сравнение частоты возникновения диспепсических жалоб на фоне лечения коксибами по сравнению с применением традиционных НПВП и комбинации традиционных НПВП с ингибиторами протонной помпы. Установлено, что при использовании коксибов снижался относительный риск появления симптомов диспепсии лишь на 12%, тогда как назначение традиционных НПВП в комбинации с ингибиторами протонной помпы способствовало уменьшению риска на 66%. В то же время в недавно проведенных исследованиях получены доказательства значительного увеличения риска нежелательных лекарственных реакций со стороны верхних отделов ЖКТ на фоне терапии коксибами по сравнению с плацебо, хотя риск был ниже, чем при использовании неселективных НПВП.

Ингибиторам протонной помпы отводится значительная роль в профилактике и лечении НПВП-гастропатии. При назначении неселективных НПВП требуется одновременный прием ингибиторов протонной помпы. В случае наличия факторов риска развития ЖКТ-осложнений у больных ОА следует избегать назначения неселективных НПВП, а селективные сочетать с ингибитором протонной помпы в полной суточной дозе.

При назначении НПВП необходимо тщательно оценивать кардиоваскулярные факторы риска, учитывать возможность развития НПВП-ассоциированных энтеропатий, токсического поражения печени, почек. Обязателен контроль уровня артериального давления и течения хронической сердечной недостаточности на фоне приема НПВП. Препараты данной группы нельзя назначать пациентам с хроническим заболеванием почек при сниженном клиренсе креатинина <30 мл/мин. Кроме того, при использовании НПВП следует учитывать возможность лекарственных взаимодействий. Так, нельзя назначать ибупрофен совместно с ацетилсалициловой кислотой ввиду их неблагоприятного фармакодинамического взаимодействия.

Наличие противовоспалительной активности определяет преимущества НПВП перед опиоидами.

Местное применение НПВП. При наружном способе использования НПВП значительно снижается системная биодоступность препаратов (до 5%) и замедляется абсорбция, но создается достаточно высокая их концентрация в месте нанесения (в области воспаления) и одновременно снижается риск развития системных побочных эффектов из-за низкой концентрации в крови. Экспериментально и в клинических исследованиях установлено, что при нанесении НПВП на кожу в области суставов действующее вещество достигает и синовиальной жидкости вследствие местного проникновения препарата или его попадания в регионарный системный кровоток. Эффективность местного применения НПВП определяется лекарственной формой (раствор, мазь, эмульсия, гель, пластырь), конкретным лекарственным средством, его концентрацией, а также состоянием кожи, анатомической области нанесения и возрастом больного.

В метаанализе, включившем 86 исследований с участием 10 тыс. пациентов, установлена эффективность наружных форм НПВП для купирования хронической боли в течение 2 нед. В другом метаанализе, в который вошло 13 исследований с участием 1983 пациентов, изучалась эффективность локальной терапии НПВП при ОА по данным оценки боли и функциональной активности пациентов. Период наблюдения составил более 2 нед. Продемонстрировано, что при местном применении НПВП оказались достоверно эффективнее плацебо в отношении уменьшения боли и улучшения функциональной активности пациентов с ОА в течение первых 2 нед лечения, а через 1 мес их эффект уже был сопоставим с таковым плацебо. Частота развития нежелательных явлений на фоне терапии препаратами местного действия не отличалась от соответствующего показателя, зарегистрированного в группе плацебо.

В рандомизированных клинических исследованиях подтверждена сходная эффективность локальных и пероральных НПВП. Локальные НПВП обладают более высокой безопасностью в отношении ЖКТ, но чаще вызывают кожные нежелательные реакции. В то же время длительность исследований по оценке эффективности топических НПВП в большинстве случаев не превышает 12 нед. Безопасность местного применения геля с 1% содержанием диклофенака натрия продемонстрирована в популяции больных старших возрастных групп с ОА коленных суставов через 12 мес при post-hoc-анализе. Таким образом, эффективность длительного использования местных форм НПВП требует уточнения, а результат лечения, по-видимому, зависит от эффективности конкретного препарата и его формы. Несмотря на это, топические формы НПВП все чаще рассматриваются в качестве терапии первой линии, особенно у пациентов с повышенным риском развития побочных эффектов.

В отношении применения НПВП существует ряд ограничений, особенно у лиц старшей возрастной группы с серьезным коморбидным фоном. Именно поэтому большой интерес вызывает другая группа препаратов – медленнодействующие симптоматические средства (хондропротекторы).

Симптоматические лекарственные средства медленного действия

Терапевтический потенциал глюкозамина и хондроитина в лечении ОА коленных и тазобедренных суставов доказан в серии клинических исследований, результаты которых были обобщены в обзорах и метаанализах. Препараты, содержащие хондроитин сульфат и глюкозамин, обладают умеренным аналгетическим действием и высокой безопасностью.

Продемонстрировано, что глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат оказывают симптом-модифицирующее действие: уменьшают боль, скованность, улучшают функцию суставов, снижают потребность в НПВП. В исследовании Е.А. Лецшиной установлено, что терапия глюкозамина сульфатом при ОА суставов кистей способствует снижению индекса Дрейзера ($p<0,01$), уменьшению боли ($p<0,05$), скованности ($p<0,05$), улучшению функции суставов ($p<0,05$) по шкале AUSCAN, снижает потребность в НПВП у 78,5% больных. При этом побочные явления отмечены у 13,2% пациентов. Терапия хондроитина сульфатом при ОА суставов кистей обеспечивает снижение индекса Дрейзера ($p<0,05$), уменьшение боли ($p<0,05$), скованности ($p<0,05$), улучшение функции суставов ($p<0,01$) по шкале AUSCAN, снижает потребность в НПВП у 86% больных, улучшает показатели качества жизни: физическое функционирование ($p<0,05$), ролевое физическое функционирование ($p<0,05$), боль ($p<0,05$), социальное функционирование ($p<0,01$) и ролевое эмоциональное функционирование ($p<0,01$). Нежелательные лекарственные реакции наблюдались у 20% больных. Кроме того, противовоспалительный и аналгетический эффекты глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата при ОА суставов кистей сопоставимы с эффектом ацеклофенака, позволяют снизить потребность в его назначении и частоту побочных явлений. Длительность терапии глюкозамина сульфатом должна составлять не менее 12 нед, хондроитина сульфатом – не менее 6 мес. Хорошие результаты наблюдаются на фоне терапии, продолжающейся более 1,5 года, при этом допускается прерывистая схема лечения. Перерыв между курсами терапии глюкозамина сульфатом должен быть не более 3 мес во избежание «ускользания эффекта», тогда как при приеме хондроитина сульфата допустим 6-месячный перерыв между курсами лечения.

В метаанализе, выполненном F. Richi и соавт., показано, что глюкозамин обладает структурно-модифицирующим (при трехлетнем приеме замедляет дегенеративный процесс в суставном хряще) и симптоматическим действием, хондроитин – симптоматическим (оказывает положительное влияние на индекс Лекена, показатели визуально-аналоговой шкалы).

Таким образом, в схему лечения пациента с ОА целесообразно включать симптоматические препараты медленного действия, что способствует уменьшению боли, скованности, улучшению функции суставов, снижению потребности в НПВП и уменьшению риска развития побочных эффектов последних. Медленнодействующие симптоматические препараты обладают преимуществом перед НПВП, в частности, лучшим профилем безопасности. Эффект такой терапии сохраняется в течение нескольких месяцев после их отмены.

Внутрисуставные инъекции

Следует подчеркнуть, что при ОА пункция суставной полости и введение лекарственных средств сопряжены с особыми сложностями, что обусловлено деформацией суставов (сужение суставной щели, фиброз капсулы, небольшое количество синовиальной жидкости в полости сустава, контрактуры). Решение о выполнении пункции коленного сустава и инъекции кортикостероидов должно приниматься после использования всех других неинвазивных методов лечения. Для проведения внутрисуставного лечения врач должен владеть методикой артроцентеза, и перед решением вопроса о выполнении инъекции необходимо исследовать суставную жидкость на отсутствие признаков гемартроза и инфекции.

Внутрисуставное введение глюкокортикоидов показано при ОА коленных суставов с симптомами воспаления. Внутрисуставные инъекции кортикостероидов позволяют достигнуть кратковременного уменьшения боли и симптомов воспаления (длительность эффекта 1-2 нед, по данным рандомизированных клинических исследований) и улучшения функциональной активности у больных ОА. Рекомендуется использовать однократные инъекции метилпреднизолона (40 мг) или триамцинолона (20 мг или 40 мг). Возможно введение при этом анестетиков (новокаина, лидокаина), действие которых на фоне применения глюкокортикостероидов потенцируется. Частота введения не должна превышать более 2-3 раз в год, поскольку возможно повреждение суставного хряща и внутренней оболочки сустава, а также присоединение инфекции.

Трамадол

В случае неэффективности парацетамола или НПВП, а также при невозможности применения оптимальных доз этих лекарственных средств назначается трамадол (препарат центрального действия опиоидного ряда) на короткий период для купирования интенсивного болевого синдрома. Однако величина эффекта трамадола незначительна, и на фоне его использования часто отмечается развитие нежелательных лекарственных реакций. В систематическом обзоре, проведенном M. Cepeda и соавт., в который включили 11 рандомизированных клинических исследований с участием 1019 пациентов, составивших группы приема трамадола или комбинации трамадол + парацетамол и плацебо или активного контроля (n=920), продемонстрировано, что применение трамадола или комбинации трамадола с парацетамолом достоверно уменьшает интенсивность боли, снижает

Продолжение на стр. 58.

И.И. Князькова, профессор кафедры клинической фармакологии
Харьковского национального медицинского университета

Вопросы терапии остеоартроза

Продолжение. Начало на стр. 57.

выраженность симптомов ОА и улучшает функцию пораженных суставов, но преимущества препарата перед плацебо были незначительными. Нежелательные лекарственные реакции трамадола обратимы и не угрожают жизни пациента, но часто становятся причиной отмены препарата по инициативе больного, что может ограничивать применение данного метода лечения в повседневной клинической практике.

Важно отметить, что препарат действует на психоэмоциональный компонент болевой перцепции, и его длительное применение в высоких дозах может привести к развитию толерантности, а также к формированию психической и физической зависимости.

Гиалуроновая кислота является естественным компонентом синовиальной жидкости. Производные гиалуроната применяют для внутрисуставного введения при ОА с целью уменьшения боли. В Кокрановском обзоре изучено влияние нехирургического лечения пациентов старше 18 лет с ОА голеностопного сустава. Проведен анализ 6 исследований, посвященных оценке эффективности гиалуроновой кислоты, с участием 240 больных. В 5 исследованиях получены результаты применения гиалуроновой кислоты при ОА голеностопного сустава по сравнению с другими вариантами лечения (физические упражнения (30 пациентов) или инъекции ботулинического токсина типа А (75 больных), или плацебо (ложные инъекции) (3 исследования, 109 участников). Одно исследование было посвящено определению дозы (26 пациентов). Длительность последующего наблюдения составила 3-6 мес. Оценка боли и физических функций осуществлялась с помощью комбинированного счета (шкала от 0 до 100; 0 – наилучший результат и 100 – самый худший). Через 6 мес пациенты, получавшие инъекции гиалуроновой кислоты, оценили выраженность боли и физические функции в среднем на 12,3 бала ниже по сравнению с плацебо (12% абсолютного улучшения). У 109 пациентов основной группы отмечено развитие неблагоприятных событий, впрочем, не потребовавших отмены лечения.

Показано, что уменьшение боли и улучшение функции сустава сохраняется от 60 дней до 12 мес. В целом отмечена хорошая переносимость терапии, однако в очень редких случаях при введении препарата боли в суставе могут усиливаться по типу псевдоподагрической атаки. В клинических исследованиях продемонстрирована сопоставимая эффективность препаратов гиалуроната и глюкокортикоидов через 4 нед после инъекции и достоверно больший эффект гиалуроната через 5-13 нед после введения.

Дулоксетин

К препаратам, угнетающим обратный захват серотонина и норадреналина, относятся венлафаксин, дулоксетин и милнаципран. Они блокируют переносчики моноаминов более избирательно, чем трициклические антидепрессанты, в связи с чем не влияют на сердечную проводимость. Между собой эти препараты различаются селективностью действия: милнаципран в равной степени блокирует обратный захват серотонина и норадреналина, а дулоксетин (в 10 раз) и венлафаксин (в 30 раз) сильнее блокируют захват серотонина, чем норадреналина.

Дулоксетин официально одобрен FDA для лечения боли, ассоциированной с диабетической периферической нейропатией у взрослых. Дулоксетин и милнаципран представляются перспективными препаратами для лечения фибромиалгии. В клинических исследованиях они устраняли не только боль, но и другие симптомы фибромиалгии у 60% пациентов.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включившем 256 пациентов с ОА коленного сустава, изучены эффективность и безопасность дулоксетина для лечения хронической боли. Период наблюдения составил 13 нед. Продемонстрировано, что у большинства пациентов лечение дулоксетином (в дозе 60-120 мг однократно в сутки) ассоциировалось со значительным уменьшением боли (на 30%) и улучшением функциональной активности по сравнению с группой плацебо (65 против 44%). Таким образом, дулоксетин может быть потенциальным дополнением к традиционному лечению ОА для дополнительного уменьшения боли и улучшения функциональной активности у пациентов с неадекватным ответом на НПВП.

Заключение

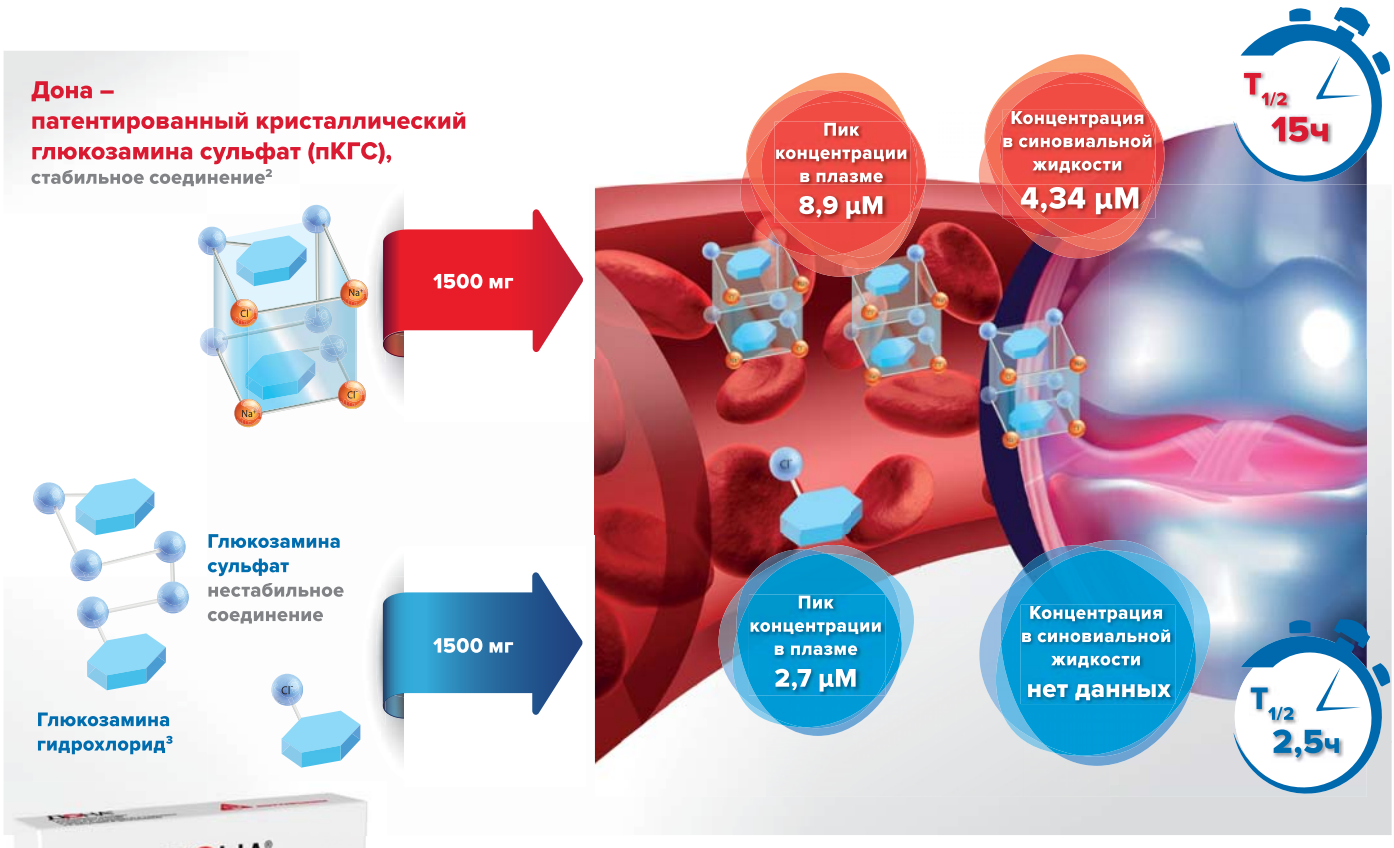
Остеоартроз является одним из наиболее распространенных патологических состояний опорно-двигательного аппарата и рассматривается как гетерогенная группа заболеваний, имеющих различную этиологию, но сходные биологические и морфологические черты. При составлении лечебных стратегий для пациентов с ОА следует учитывать нефармакологические методы, целью которых является не только лечение заболевания, но и замедление его прогрессирования. На сегодняшний день до полного решения проблемы терапии ОА еще очень далеко. Остается ряд дискуссионных вопросов, требующих дальнейшего изучения и обсуждения. При выборе оптимального метода обезболивания у пациентов с ОА следует тщательно оценивать эффективность и возможные риски лечения и достигать соответствующих компромиссов.

Список литературы находится в редакции.

MEDA

Дона®
Глюкозамина сульфат

Единственный глюкозамин, эффективность которого в лечении остеоартроза доказана клиническими исследованиями[1]



Только пКГС достигает эффективной концентрации и имеет необходимый период полувыведения

ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДОНА® (DONA®)
Склад: діюча речовина: 1 саше містить кристалічного глюкозаміну сульфату 1884 мг, еквівалентного 1500 мг глюкозаміну сульфату та натрію хлориду 384 мг; допоміжні речовини: аспартам (Е 951), сорбіт (Е 420), кислота лимонна безводна, макрогол 4000. **Лікарська форма.** Порошок для оральної розчину. **Основні фізико-хімічні властивості:** білий кристалічний порошок без запаху. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ М01А Х05. **Показання.** Лікування симптомів остеоартриту, тобто болю і функціонального обмеження. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до глюкозаміну або до будь-якої із допоміжних речовин; порушення функцій печінки та нирок у стадії декомпенсації, схильність до кровотеч. Порошок для оральної розчину містить аспартам і тому протипоказаний пацієнтам із фенілкетонурією. Препарат ДОНА® не можна застосовувати пацієнтам з алергією на молюски, оскільки діюча речовина отримана із молюсків. **Побічні реакції.** Критерії оцінки частоти розвитку побічної реакції лікарського засобу: дуже часто – ≥ 1/10, часто – від ≥ 1/100 до ≤ 1/10, нечасто – від ≥ 1/1000 до ≤ 1/100, рідко – від ≥ 1/10000 до ≤ 1/1000, дуже рідко – ≤ 1/10000, невідомої частоти – частота не може бути оцінена з доступних даних. З боку травної системи: часто – біль у животі, метеоризм, диспепсія, діарея, запор, нудота; з боку нервової системи: часто – головний біль, сонливість, втомлюваність; невідомої частоти – запаморочення; з боку імунної системи: невідомої частоти – алергічні реакції; з боку органів зору: невідомої частоти – розлади зору; з боку шкіри та її структур: нечасто – еритема, свербіж, висипання; невідомої частоти – ангіоневротичний набряк, кропив'янка, випадання волосся. **Термін придатності.** 3 роки. Дата закінчення терміну дії дійсна тільки для продукції у неушкодженій заводській упаковці у випадку її правильного зберігання. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С. **Упаковка.** Саше з тришарового матеріалу, який складається з паперу/алюмінію/поліетилену, сплавлених разом нагріванням з чотирьох сторін. По 20 або 30 саше у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Роттафарм Лтд., Ірландія. Р.П. UA/0878/01/01 до 03.07.2019, UA/4178/01/01 до 22.11.2015.
ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ.

Литература. 1. Roman-Blas J.A., Castaneda S., Largo R., Herrero-Beaumont G. Glucosamine sulfate for knee osteoarthritis: science and evidence-based use. Therapy. 2010, Nov;7(6):591-604. 2. Persiani S., Roda E., Rovati L.C., Locatelli M., Giacovelli G., Roda A. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. Osteoarthritis Cartilage. 2005 Dec;13(12):1041-9. 3. Jackson C.G., Plaas A.H., Sandy J.D., Hua C., Kim-Rolands S., Barnhill J.G., Harris C.L., Clegg D.O. The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination. Osteoarthritis Cartilage. 2010 Mar;18(3):297-302.

Меда Фармасьютикалз Свитселенд ГмбХ
Представительство в Украине и странах СНГ
01054, г. Киев, ул. О. Гончара, 57-Б, этаж 6.
www.meda.ua

О.Б. Яременко, д. мед. н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Ревматологія», завідувач кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету;
Л.Б. Петелицька, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Системний червоний вовчак: клінічно значущі аспекти

Системний червоний вовчак (СЧВ) – системне захворювання сполучної тканини невідомої етіології, яке розвивається на тлі генетично зумовлених порушень імунорегуляторних процесів і характеризується порушеннями толерантності до аутоантигенів клітинних ядер, цитоплазми й мембран з утворенням аутоантитіл до цих структур, розвитком імунокомплексного запалення та ураженням багатьох органів і систем.

О.Б. Яременко

Протягом останніх 5-10 років дослідниками різних країн світу отримано низку нових даних, які більшою чи меншою мірою модифікують усталені уявлення про епідеміологію, етіологію та патогенез СЧВ. Зокрема, на мультинаціональній когорті LUMINA (G.S. Alarcon et al., 2006) продемонстровано, що чоловіки мають більш тяжкий перебіг захворювання, вищий початковий індекс ураження та гірші віддалені наслідки. Перебіг СЧВ є найтяжчим у китайців, пуерторіканців та представників негроїдної раси. Доведено, що в розвитку СЧВ важливою є взаємодія генетичних, епігенетичних та зовнішніх факторів. За даними досліджень GWAS (Genome-Wide Association Studies), виявлено 36 алелей, які асоціюються з СЧВ (J. Crispin et al., 2013). Окремі генетичні варіанти мають слабкий індивідуальний вплив, а сприйнятливість до СЧВ виникає через ко-експресію множинних генетичних варіантів за механізмом епістазу (вид взаємодії неалельних генів, при якому один із генів повністю пригнічує дію іншого гена). Зв'язуючою ланкою між генетичною схильністю та дією факторів зовнішнього середовища є епігенетична регуляція. Епігенетичні механізми – це зміни в експресії генів, які не супроводжуються змінами в послідовності ДНК і є чутливими до факторів зовнішнього середовища. До основних епігенетичних механізмів належать метилювання ДНК (прокаїнамід, ізоніазид), ремоделювання хроматину (метилювання, ацетилювання та деацетилювання гістонів) і регуляція на рівні мікро-РНК. Отже, вплив факторів навколишнього середовища на імунні реакції у хворих на СЧВ може бути опосередкований змінами в епігенетичній регуляції (C. Hedrich, G. Tsokos, 2011). Щодо патогенезу встановлено, що аутоантитіло-опосередковане пошкодження тканин має значення насамперед у патогенезі нейропсихіатричних проявів СЧВ, коли антитіла (АТ), що перехресно реагують з ДНК і глутаматними рецепторами нервових клітин, можуть опосередковувати загибель нейронів або їх дисфункцію. З'ясовано, що диференціацію та активацію В-лімфоцитів регулює BLyS (стимулятор В-лімфоцитів) – розчинний цитокін сімейства фактора некрозу пухлин, який синтезується нейтрофілами, моноцитами, Т-лімфоцитами та дендритними клітинами. Високі рівні BLyS полегшують селекцію В-лімфоцитів і сприяють синтезу аутоантитіл (M. Cancro, 2009). Це має безпосереднє практичне значення, оскільки для лікування СЧВ впроваджено новий лікарський засіб (белімумаб), який є людським моноклональним антитілом, що специфічно зв'язується з розчинним BLyS людини та пригнічує його біологічну активність. В останні роки активно обговорюється роль сироваткового рівня вітаміну D у патогенезі СЧВ. Так, за даними M. Hewison і співавт. (2010), знижений рівень вітаміну D призводить до зростання рівня В-лімфоцитів, посиленого синтезу АТ до нативної ДНК та зменшення кількості CD4+ Т-лімфоцитів, що у свою чергу збільшує ризик розвитку аутоімунних реакцій. Цікаво, що частка запального васкуліту з депозитами імунних комплексів у стінці судин становить лише 15% у структурі всіх судинних уражень центральної нервової системи, а понад 70% судинної патології зумовлено тромботичними ураженнями дрібних внутрішньочерепних судин з наявністю або без ендотеліальної проліферації і периваскулярного запалення. Більшість хворих із тромботичною васкулопатією є позитивними за антифосфоліпідними АТ. Вторинне ураження паренхіми мозку представлено макро- та мікроінфарктами, іноді із субарахноїдальними, субдуральними або внутрішньомозковими крововиливами. Залежно від локалізації та поширеності уражень можливим є розвиток вогнищевої (парез, ураження черепно-мозкових нервів, судоми) або загальної симптоматики (головний біль, психоз, когнітивні порушення). Встановлено роль антирибосомальних АТ та АТ до глутаматних рецепторів у розвитку нейрокогнітивних порушень у хворих на СЧВ (T. Yoshio et al., 2013).

Поряд з оновленням етіопатогенетичної інформації отримано дані, які суттєво доповнюють чи розставляють нові акценти в канонічних уявленнях про клінічні прояви СЧВ. Вважаємо за доцільне зупинитися на висвітленні деяких з таких уточнених клінічних аспектів.

Лихоманка при СЧВ є складною клінічною проблемою. У близько 42% пацієнтів лихоманка є проявом активності захворювання, і їй притаманні стійкість до антибактеріальних засобів та швидка відповідь на нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) і глюкокортикоїди (ГК). Лихоманка може також виникнути внаслідок приєднання інфекції, прийому медикаментів або розвитку злоякісних новоутворень. У такому разі вона зазвичай слабко реагує на прийом НПЗП чи ГК. Вважається, що лихоманка, зумовлена лише характерним для СЧВ імунозапальним процесом, не супроводжується суттєвим підвищенням рівня С-реактивного білка (СРБ), а значне збільшення концентрації зазначеного запального лабораторного маркера свідчить про приєднання бактеріальної інфекції (W.N. Kelley et al., 2013), однак це положення не є беззаперечним і потребує підтвердження.

Ураження шкіри, її придатків та слизових оболонок

Шкірні прояви – найчастіший та найважливіший у діагностичному аспекті симптом СЧВ, який виникає у 80% усіх пацієнтів, а у 20-25% випадків є першим проявом захворювання (N. Rothfield et al., 2006). Ураження шкіри може бути одним із системних проявів СЧВ або ізольованим дерматологічним захворюванням (шкірний червоний вовчак). Вовчакові ураження шкіри є надзвичайно різноманітними і поділяються на люпус-специфічні та люпус-неспецифічні (табл.; модифікована класифікація J.N. Gilliam, R.D. Sontheimer, 1982). Люпус-специфічні прояви у свою чергу поділяються на гострі, підгострі та хронічні.

Згідно з результатами нещодавнього дослідження за участю 260 пацієнтів з СЧВ люпус-неспецифічні шкірні прояви реєструють у близько 43% хворих, а люпус-специфічні – лише у 23% (C.M. Gronhagen et al., 2010). Серед люпус-специфічних проявів найчастіше зустрічався дискоїдний вовчак (11%), рідше – прояви гострого (8%) чи підгострого ураження шкіри (4%). Синдром Рейно (25%), нерубцева алопеція (9%) і васкуліт (8%) – найпоширеніші прояви люпус-неспецифічних уражень.

Гостре ураження шкіри за типом «метелика» або центральна (центробіжна) еритема Бієтта – патогномонічна ознака СЧВ; характеризується стійкою відмежованою гіперемією з поширенням на периферію, припіднятою над рівнем шкіри перенісся та вилиць з гіперкератозом, відсутністю свербежу, можливим розвитком залишкової гіперпігментації, але без рубцевих змін (рис. 1; всі ілюстрації – з особистого архіву авторів). Характерними є ураження шкіри надбрівних дуг і підборіддя та відсутність залучення до процесу periорбітальних тканин і носогубного трикутника. Частіше виникає після інсоляції, корелює з активністю СЧВ та супроводжується ураженням слизових оболонок, алопецією. Близько 60-90% хворих із центробіжною еритемою є позитивними за АТ до нативної ДНК, а 10-30% – за АТ до Sm-антигену. Диференційну діагностику необхідно проводити з демодекозом, саркоїдозом, різними типами дерматитів, дерматоміозитом та медикаментозно-індукованими шкірними реакціями.

Генералізована еритема зустрічається рідше, виникає переважно на відкритих ділянках шкіри після попередньої інсоляції. Потребує диференційної діагностики з токсикодермією, вірусною екзантемою і мультиформною еритемою.

Підгостре ураження шкіри представлено кільцеподібним та папулосквамозним (псоріазоподібним) висипом, що

Таблиця. Модифікована класифікація вовчакових уражень шкіри

Люпус-специфічні	Люпус-неспецифічні
Гострі – Локалізована еритема («метелик») – Генералізована еритема **Підгострі** – Кільцеподібна – Папулосквамозна (псоріазоподібна) – Токсичний епідермальний некроліз – Бульозна **Хронічні** – Дискоїдний вовчак (локалізований та генералізований) – Гіпертрофічний (бородавчастий) вовчак – Панікуліт (глибокий червоний вовчак) – Перехресний синдром (дискоїдний вовчак/плоский лишай) – Набряковий вовчак – Ураження за типом «обмороження» – Ураження слизових оболонок (хейліт, стоматит)	**Васкуліт** – лейкоцитокластичний – пурпура, що пальпується – уртикарний васкуліт – васкуліт за типом вузликового періартеріїту **Васкулопатія** – ураження за типом хвороби Дего – вторинна біла атрофія – навколонігтьові телеангіектазії – сітчасте ліведо – тромбофлебіт – синдром Рейно – еритромелалгія (хвороба Мітчелла) **Алопеція (не рубцева)** – дифузна – вогнищева **Склеродактилія** **Ревматоїдні вузлики** **Кальциноз шкіри** **Люпус-неспецифічні бульозні ураження** **Кропив'янка** **Вузлуватий муциноз шкіри** **Дерматохалазія/еластолізис** **Чорний акантоз** **Виразки ніг** **Мультиформна еритема (синдром Роуелла)** **Червоний плоский лишай**

Рис. 1. Центральна еритема Бієтта, папулоеритематозний дерматит на грудях, хейліт на верхній губі

Рис. 2. Підгострий шкірний червоний вовчак

Продовження на стор. 60.

О.Б. Яременко, д. мед. н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Ревматологія», завідувач кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету;
Л.Б. Петелицька, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Системний червоний вовчак: клінічно значущі аспекти

Продовження. Початок на стор. 59.

схильний до зливання і поширення (рис. 2), рідше – бульозними елементами. Характеризується високою фоточутливістю з локалізацією висипу на відкритих ділянках шкіри (обличчя та шия, верхня частина спини, зона декольте, плечі і розгинальна поверхня передпліччя). Висип після зникнення не залишає рубців, а часто асоціюється з розвитком вітиліго. Близько 70-90% хворих з підгострим ураженням шкіри є позитивними за АТ до антигену Ro/SS-A, а 30-50% – за АТ до антигену La/SS-B. У носіїв генів HLA-A1, -B8, -DR3 частіше виникає такий тип ураження шкіри.

Дискоїдні елементи – хронічні прояви уражень шкіри при СЧВ або ізольованому шкірному вовчаку, у 80% випадків мають локалізований (ізольоване ураження голови), а у 20% – генералізований характер. Це ураження часто починається як еритематозні папули або бляшки з білувато-сірими лусочками всередині. У міру прогресування виникає центральна атрофія, оточена зоною гіперкератозу та гіперемованим обідком, спостерігається вторинна депігментація вогнищ (рис. 3). Захворювання характеризується позитивним тестом Кебнера. Часто залучаються шкіра голови з розвитком рубцевої алопеції та слизові оболонки.

Алопеція – типова ознака СЧВ, проте можливий її розвиток на тлі прийому цитостатичних препаратів, наприклад циклофосфаміду або азатіоприну. Випадіння волосся у хворих на СЧВ може бути дифузним (рис. 4) та вогнищевим (рис. 5), а також рубцевим як ускладнення дискоїдного вовчака. Волосся зазвичай стоншене і легко ламається. Часто на початку алопеція виникає уздовж фронтальної лінії росту волосся. Здебільшого випадіння волосся корелює з активністю захворювання, і волосся відновлює свій нормальний ріст під час ремісії (за винятком рубцевої алопеції). Ураження нігтів характеризується поздовжньою та поперечною посмугованістю, оніхорексисом і оніхолізисом (рис. 14).

Фотосенсибілізація (патологічна шкірна реакція на ультрафіолетове випромінювання) зустрічається у понад 50% хворих на СЧВ і характеризується появою або погіршенням шкірних проявів, а також загостренням системних проявів на тлі/після інсоляції.

Досить характерними для СЧВ є так звані капілярити – набрякла еритема шкіри подушечок пальців рук і долонь (рис. 6), рідше – стоп. Одним із можливих малоспецифічних варіантів шкірних уражень є мігруючі запальні локалізовані інфільтрати шкіри з (рідше) чи без залучення підшкірної клітковини. Вони зустрічаються не частіше, ніж у 10% пацієнтів, виникають у дебюті захворювання, зазвичай передують розвитку іншої симптоматики. Найчастіша локалізація – шкіра пальців рук, зони передпліч і плечей, передньої черевноїстінки (рис. 7). Ділянки набряку майже завжди поодинокі, досить чітко

Рис. 3. Дискоїдний червоний вовчак

Рис. 4. Дифузна алопеція при СЧВ

Рис. 5. Вогнищева алопеція при СЧВ

відмежовані від оточуючої інтактної шкіри, майже безболісні, не супроводжуються свербежем, колір шкіри не змінений або рожевий. Ці особливості (зокрема, локалізація, безболісність, відсутність почервоніння, ціанозу) відрізняють цей різновид ураження шкіри від вузлуватої еритеми. Інфільтрати шкіри зникають без будь-яких залишкових змін самостійно через кілька днів/тижнів, можуть з'являтися в іншому місці, на тлі лікування ГК ніколи не рецидивують.

До васкулітних проявів СЧВ належать пурпура, що пальпується, уртикарний васкуліт, підшкірні вузли та вузлики, ретикулярне й деревоподібне ліведо, синдром Рейно, дигітальні артеріїти, піднігтьові крововиливи, виразки на гомілках та ін. Підшкірні вузлики у деяких хворих на СЧВ можуть мати таку саму локалізацію та пальпаторні властивості, як і ревматоїдні вузлики (рис. 8). Типовим для СЧВ вважається сітчасте ліведо (рис. 9), однак приблизно з такою ж частотою можна спостерігати і деревоподібне ліведо (рис. 10). Синдром Рейно виникає у половини хворих на СЧВ і зазвичай є доброякісним. Тяжкий його перебіг, за типом облітеруючої артеріопатії, з вираженим больовим синдромом, розвитком ішемічних виразок та гангрени пальців, як правило, є асоційованим з вторинним антифосфоліпідним синдромом – АФЛС (рис. 11).

Ураження слизових оболонок зустрічаються у 25-45% хворих на СЧВ. Найпоширенішим варіантом є енантема – неправильної форми ділянки еритеми і/або виразки з еритематозним обідком на м'якому або твердому піднебінні (рис. 12) чи слизовій оболонці щік. Потреба в диференційній діагностиці (з еритроплакією, променевим стоматитом, злоякісними новоутвореннями тощо) майже ніколи не виникає, оскільки енантема при СЧВ завжди поєднується з іншими проявами захворювання і швидко регресує на тлі лікування ГК. Виразки слизової оболонки ротової порожнини (афтозний стоматит) зазвичай безболісні (на відміну від афт герпетичного походження, при ВІЛ-інфекції, хворобі Бехчета) і не завжди пов'язані з активністю системних проявів. Вони мають круглу чи овальну форму, сірувато-білого кольору, іноді з червоною облямівкою, без ущільнення підлеглих тканин, локалізуються на щоках, губах, язиці, загоюються без формування рубця (рис. 13). Виразки також можуть виникати на слизовій оболонці носової порожнини та зовнішніх статевих органах. Губи уражаються у вигляді червоної облямівки – хейліту (рис. 1), нерідко ерозивно-виразкового, з утворенням болючих тріщин. За даними зарубіжної літератури (R. Cervera et al., 2009), удвічі частіше уражається нижня губа, хоча наші власні клінічні спостереження не підтверджують цю закономірність.

Для кількісної оцінки активності ураження шкіри і відповіді на лікування використовують індекси CLASI (індекс тяжкості та площі ураження шкірного червоного вовчака) і RCLASI (переглянутий індекс тяжкості та площі ураження шкірного червоного вовчака) (R. Klein et al., 2011; A. Kuhn et al., 2010).

Рис. 6. Капілярити долонь при СЧВ

Рис. 7. Мігруючий інфільтрат шкіри при СЧВ (дистальна фаланга 2-го пальця правої кисті)

Рис. 8. «Ревматоїдні» вузлики при СЧВ

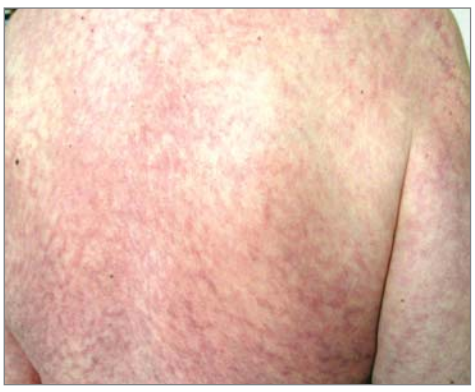


Рис. 9. Сітчасте ліведо при СЧВ

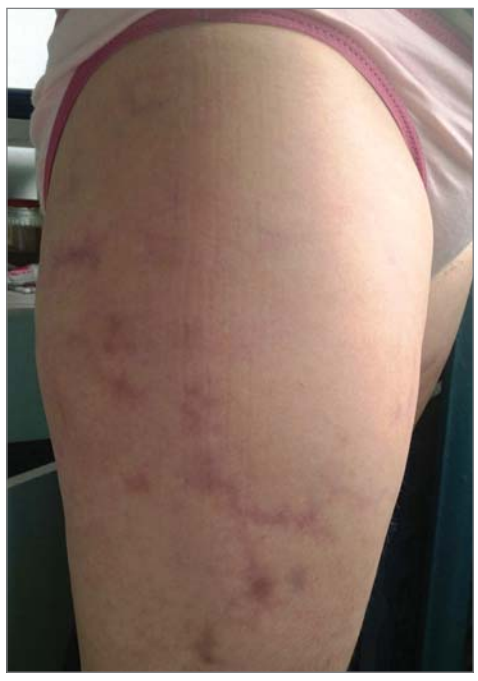


Рис. 10. Деревоподібне ліведо при СЧВ

Рис. 11. Облітеруюча артеріопатія з розвитком ішемічних некрозів пальців у хворої на СЧВ з АФЛС

Ураження опорно-рухового апарату

Ураження опорно-рухового апарату виникає у 53-95% хворих на СЧВ. Типове ураження суглобів – це неерозивний поліартрит/поліартралгії дрібних суглобів кистей, променево-зап'ястних та колінних суглобів. Біль і ранкова скутість зазвичай не корелюють із розвитком синовіту, який у більшості випадків має нестійкий, «летючий» та нетривалий характер. Артрити/артралгії можуть бути першими симптомами захворювання або поєднуватися з іншими системними проявами. Іноді протягом кількох/багатьох років вони є єдиним проявом захворювання. У 35% пацієнтів з СЧВ розвивається деформуючий артрит, який можна класифікувати на три типи: неерозивна артропатія Жаку, ерозивний симетричний поліартрит, або «рупус» (перехресний синдром між ревматоїдним артритом – РА та СЧВ), і артрит з помірними деформаціями (C. Pipili et al., 2008). В основі розвитку неерозивної артропатії Жаку лежить ураження периартикулярних тканин, що призводить до слабкості суглобових капсул, зв'язок та сухожиль і, як наслідок, – нестабільності суглобів, множинних підвивихів і вивихів. Деформації можуть виникати в різних суглобах, але найчастіше до патологічного процесу залучаються суглоби кистей. На ранніх етапах розвиваються підвивихи у п'ястково-фалангових суглобах. Більш пізніми

Рис. 12. Енантема на твердому і м'якому піднебінні при СЧВ

Рис. 13. Афтозний стоматит при СЧВ

ознаками артропатії Жаку є формування ульнарної девіації, деформації за типом «шиї лебедя», за типом бутоньєрки, а також Z-подібної деформації великого пальця (рис. 14). При цьому на рентгенограмах не виявляються ерозивно-деструктивні зміни (рис. 15).

Термін «рупус» використовують щодо хворих, які відповідають діагностичним критеріям як РА, так і СЧВ і є позитивними за ревматоїдним фактором (65%), АТ до циклічного цитрулінованого пептиду (57%), антинуклеарним фактором та АТ до нативної ДНК. Цей синдром зустрічається лише в 1-2% усіх пацієнтів з СЧВ. Зазвичай клінічними проявами в дебюті захворювання є ознаки РА з подальшим розвитком симптомів СЧВ (ураження шкіри, нервової системи, серозних оболонок та гематологічні зміни). У цієї категорії хворих рідко виникає нефрит. Лабораторно, на відміну від «чистого» СЧВ, виявляється виражене підвищення не тільки швидкості осідання еритроцитів, а й СРБ, які корелюють з активністю суглобових проявів. За допомогою інструментальних методів діагностики (ультразвукового дослідження, магнітно-резонансної томографії – МРТ) реєструють типові прояви РА (синовіт, ерозії, осеїт) (C. Tani et al., 2013).

Тендиніт виникає у 10-13% хворих на СЧВ і може призводити до розриву сухожилків (надколінка, ахіллового, довгої голівки двоголового м'яза плеча, розгиначів кистей) (рис. 16). При цьому розриви сухожилків можуть відбуватися як до початку лікування, так і на тлі прийому ГК, тобто це ускладнення не можна пов'язувати виключно з відомою антианаболічною дією ГК, їх здатністю гальмувати синтез колагену. До інших м'якотканинних уражень при СЧВ належать міалгії, міозит, м'язово-сухожилкові контрактури. Найтиповішим варіантом ураження м'язів при СЧВ є міалгії/міозит зі значним переважанням больового синдрому над функціональними порушеннями, відсутністю слабкості м'язів та підвищення рівня м'язових ферментів. В основі розвитку такої люпус-міопатії лежить запалення перимізію без ураження власне міоцитів. Виникнення істинного міозиту з ураженням проксимальних м'язів (м'язова слабкість, міалгії, атрофії м'язів) спостерігається рідко (у 5-11% хворих), супроводжується незначним підвищенням рівня креатинфосфокінази (R. Cervera et al., 2009) і завжди потребує виключення синдрому Шарпа та дерматоміозиту/поліміозиту.

Рис. 14. Артропатія Жаку, оніхорексис

Рис. 15. Рентгенограма суглобів кистей при артропатії Жаку

Рис. 16. Розрив сухожилка розгинача 4-го пальця лівої кисті, асептичний некроз голівки лівої ліктьової кістки у хворої на СЧВ

Рис. 17. Асептичний некроз голівки стегнової кістки у хворого на СЧВ з АФЛС

Іншим патологічним станом, характерним для СЧВ, є асептичний некроз кісток, частота розвитку якого у цього контингенту хворих становить від 5 до 12%. Найпоширеніша локалізація патологічного процесу – голівка стегнової кістки (рис. 17), суглобова поверхня великогомілкової кістки та проксимальна ділянка плечової кістки. Клінічно проявляється гострим больовим синдромом, який частіше виникає на тлі хронічного перебігу СЧВ та тривалої чи високодозової терапії ГК, проте можливий і безсимптомний перебіг, так само як і розвиток остеонекрозу на ранніх стадіях хвороби, ще до призначення ГК. Потенційна патогенетична роль у розвитку асептичного некрозу належить жировій емболії, синдрому Рейно, васкуліту дрібних судин і АФЛС. Важливим діагностичним засобом виявлення цього типу уражень, у тому числі асимптоматичних, є МРТ, яка у цьому разі є методикою вибору, оскільки комп'ютерна томографія або сцинтиграфія менш чутливі і часто не виявляють «дорентгенологічних» змін (P. Caramaschi et al., 2012).

Ревматология • Дайджест

Тромбоцитопения и ее влияние на прогноз при системной красной волчанке

Гематологические отклонения, включая лейкопению и тромбоцитопению, – частое явление у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ). По данным разных авторов, они наблюдаются у 10-40% всех больных СКВ. Прогностическое значение тяжести исходной тромбоцитопении и гематологической ремиссии изучено недостаточно. Южнокорейские исследователи ретроспективно изучили данные 230 больных СКВ (84,3% женщин, средний возраст 41,8±15,3 года), у которых наблюдалась тромбоцитопения и проводилась ее коррекция. Критерием тромбоцитопении считали количество тромбоцитов <100 тыс. в 1 мм^3 периферической крови, а критерием полной ремиссии тромбоцитопении – восстановление количества тромбоцитов выше этого уровня в результате проведенной терапии. В соответствии с результатами анализа крови пациентов разделили на три группы исходной тяжести тромбоцитопении: >50 тыс./1 мм^3 – легкая (126 пациентов; 54,8%); >20 тыс./1 мм^3 – умеренная (57 пациентов; 24,8%); ≤20 тыс./1 мм^3 – тяжелая (47 пациентов; 20,4%). Клинические характеристики больных, подходы к лечению и исходы сравнивались в двух анализах – в зависимости от исходной тяжести тромбоцитопении и от того, удалось ли нормализовать количество тромбоцитов в ходе лечения. Клиническая и лабораторная активность СКВ практически не зависела от тяжести тромбоцитопении на момент первичной лабораторной диагностики. Однако при дальнейшем наблюдении у пациентов с исходно тяжелой тромбоцитопенией достоверно чаще развивались геморрагические осложнения, требовавшие госпитализации (p<0,001), обострения СКВ (p<0,001), и регистрировалась более высокая смертность (14,9 против 0,8% в группе легкой тромбоцитопении; p=0,001). В целом летальность в группе пациентов, у которых развивалась тромбоцитопения, составила 5,6%. В подгруппе больных с тяжелой тромбоцитопенией применялись более высокие дозы глюкокортикоидов (ГК), чаще назначались цитостатики, внутривенный иммуноглобулин и анти-CD20 антитела (ритуксимаб). Троим пациентам была выполнена спленэктомия. Полная гематологическая ремиссия была достигнута в результате проведенной терапии у 85,2% больных. Частота достижения ремиссии не зависела от каких-либо клинических характеристик, но была достоверно ниже у пациентов с исходно тяжелой недостаточностью тромбоцитов. Больные, у которых наступила ремиссия тромбоцитопении, были в среднем на 10 лет моложе. Достижение ремиссии непосредственно отразилось на показателях смертности: 1,5 против 29,4% у пациентов, у которых не удалось нормализовать количество тромбоцитов (p<0,001). Таким образом, выраженность тромбоцитопении у больных с СКВ может служить независимым прогностическим фактором неблагоприятного исхода, а достижение полной гематологической ремиссии в результате проведенной терапии тромбоцитопении является важным предиктором выживаемости у пациентов с СКВ.

Jung J.H. et al., Medicine (Baltimore). 2016 Feb; 95(6): e2818.

Питание больных СКВ и терапия глюкокортикоидами: двусторонние влияния

Предыдущие исследования показали, что пациенты с СКВ могут испытывать дефицит некоторых важных питательных веществ, таких как витамины B_6, D, омега-3 жирные кислоты, и это коррелирует с активностью воспаления. Целью работы шведских исследователей было изучить связи между характером питания (потреблением или дефицитом определенных нутриентов) и интенсивностью терапии ГК как косвенным показателем активности СКВ. Анализировались данные 111 пациентов из когорты длительного наблюдения больных СКВ SLEVIC (SLE Vascular Impact Cohort, клиника Каролинского университета, Стокгольм, Швеция). Основываясь на результатах полуколичественного опроса характера питания (частота употребления 88 продуктов и напитков), вычисляли среднесуточные количества 49 основных нутриентов. Эти данные сопоставляли с медицинскими записями о терапии ГК за двухлетний период. В течение двух лет 54 из 111 пациентов (48,6%) продолжали лечение ГК, назначенное ранее, 26 больных (23,4%) не принимали ГК, 4,5% прекратили терапию ГК, 5,4% впервые получили назначения ГК, у 20 больных (18%) статус ГК-терапии не удалось выяснить. Почти всем пациентам, которые на момент включения в исследование принимали ГК, также были назначены комбинированные препараты витамин D + кальций или их компоненты по отдельности для противодействия остеорезорбтивным эффектам ГК. Потребление витамина D с продуктами питания достоверно ассоциировалось с потребностью в терапии ГК, то есть с относительно высокой активностью СКВ (отношение шансов 2,70-2,85; 95% доверительный интервал 1,00-8,11). Однако когда в анализ внесли поправку на прием препаратов витамина D и кальция, эта ассоциация перестала быть статистически значимой. Таким образом, протекторный эффект витамина D у пациентов с СКВ остается под вопросом. Умеренное потребление алкоголя, наоборот, ассоциировалось с меньшей потребностью в терапии ГК (0,28-0,39; 95% ДИ 0,10-98). Это соотносится с результатами предыдущих исследований, в которых было показано, что умеренное потребление алкоголя снижает риск развития ревматических заболеваний, особенно СКВ. Употребление продуктов, содержащих бета-каротин, полиненасыщенные жирные кислоты (в частности, линоленовую) и витамин B_6, обратно ассоциировалось с сохранением/увеличением дозы ГК (ОШ 0,29-0,30; 95% ДИ 0,10-0,90), что указывает на возможные протекторные эффекты этих нутриентов (антиоксидантный, противовоспалительный) в патогенезе СКВ. Общая калорийность рациона ассоциировалась с более высокими дозами ГК (>5 мг/сут и >7,5 мг/сут), что авторы исследования объясняют свойством ГК усиливать аппетит и их анаболическим эффектом. Это также объясняет тот факт, что согласно результатам статистического анализа потребление 35 из 49 анализируемых нутриентов ассоциировалось с повышением дозы ГК в ходе двухлетнего наблюдения.

Lourdudoss C. et al. Lupus Sci Med. 2016 Jan 27; 3(1): e000135.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***

Takeda

Я ♥

КАРДіОМАГНіЛ

Вибір,
підказаний серцем

- **Первинна і вторинна профілактика тромбоутворення**[1]
- **Дозування відповідає рекомендаціям ESC**[2] **і AHA**[3]
- **Виробляється в Німеччині**[4]

Діюча речовина: acetylsalicylic acid. **Лікарська форма:** табл., в/плівковою оболонкою, містить 75 мг кислоти ацетилсаліцилової; табл., в/плівковою оболонкою, містить 150 мг кислоти ацетилсаліцилової. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Код АТХ В01А С06. **Показання.** Таблетки: гостра та хронічна ішемічна хвороба серця; профілактика повторного тромбоутворення; первинна профілактика тромбозів, серцево-судинних захворювань, таких як гострий коронарний синдром у пацієнтів віком від 50 років, у яких присутні фактори ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи. Таблетки форте: гостра та хронічна ішемічна хвороба серця. **Фармакологічні властивості.** Ацетилсаліцилова кислота є аналгетичним, протизапальним та жарознижувальним і антиагрегантним засобом. **Побічні реакції.** Шлунково-кишкові розлади: часті прояви та симптоми диспепсії, біль в епігастральній ділянці та абдомінальний біль. Внаслідок антиагрегантної дії на тромбоцити ацетилсаліцилова кислота може асоціюватися з ризиком розвитку кровотеч, подовженням часу кровотечі. Реакції підвищеної чутливості, включаючи астматичний стан, шкірні реакції легкого або середнього ступеня, а також з боку респіраторного тракту, шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи, включаючи такі симптоми, як висипання, кропив'янка, набряк, свербіж, риніт, закладення носа, серцево-дихальна недостатність і дуже рідко — тяжкі реакції, включаючи анафілактичний шок. **Категорія відпуску.** Без рецепта — 30 таблеток, за рецептом — 100 таблеток. **Р. п. МОЗ України:** UA/10141/01/01, UA/10141/01/02 від 15.01.2015 №11. **Виробник.** Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Кардіомагніл. 2. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. J Hypertension 2013; 34: 2949–3003. 3. Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Older Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2013;128. 4. Реєстраційне посвідчення на лікарський препарат UA/10141/01/01, UA/10141/01/02 від 15.01.2015 № 11.

AHA (American Heart Association) — Американська асоціація серця, ESC (European Society of Cardiology) — Європейське товариство кардіологів.

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

CARD-FPA-022015-24