ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

Здоров'я України

Здоров'я нації – добробут держави

Здоров'я України

XXI сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

www.health-ua.com

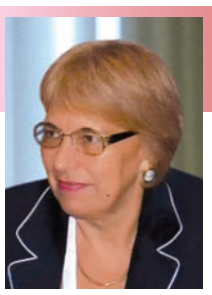
№ 6 (43)
грудень 2015 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37639

Кардіологія
Ревматологія
Кардіохірургія

Член-корреспондент НАМН Украины
Александр Пархоменко

Венозные тромбозы: от Р. Вирхова до наших дней

Читайте на сторінці **8**



Доктор медицинских наук, профессор
Елена Несукай

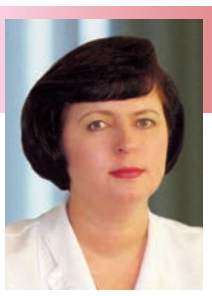
Новые рекомендации по диагностике и лечению болезней перикарда: комментарий специалиста

Читайте на сторінці **5**

Доктор медичних наук, професор
Олег Жарінов

Дні аритмології в Києві: світовий досвід і реалії вітчизняної практики

Читайте на сторінці **27**



Доктор медицинских наук, профессор
Елена Митченко

Сердечно-сосудистый риск у пациенток с постхирургической менопаузой и пути его преодоления

Читайте на сторінці **36**

Кандидат медицинских наук
Елена Гармиш

Псориатический артрит: эволюция понятия и изменение парадигмы лечения

Читайте на сторінці **45**

Для лікування Ваших пацієнтів зі стабільною стенокардією[1]

Ранекса® ранолазин

Інноваційний антиангінальний препарат

- **знижує частоту нападів стенокардії[2,3]**
- **збільшує толерантність до фізичного навантаження[2]**
- **не впливає на гемодинаміку[4]**

Скорочена інструкція до застосування препарату Ранекса® (ранолазин)
Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить ранолазину 500 або 1000 мг
Показання.
Лікування стабільної стенокардії.
Протипоказання.
- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату.
- Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).
- Печінкова недостатність середнього або тяжкого ступеня.
- Одночасне призначення потужних інгібіторів CYP3A4 (наприклад, ітраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, інгібітори ВІЛ-протеази, кларитроміцин, телітроміцин, нефазодон).
- Одночасне призначення антиаритмічних засобів класу Ia (наприклад, хінідин) або класу III (наприклад, дофелітид, соталол), крім аміодарону.

Побічні реакції.
Нечасто: анорексія, зниження апетиту, дегідратація, тривога, безсоння, сплутаність свідомості, галюцинації, запаморочення, головний біль.
Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.
Інгібітори CYP3A4 та P-gp.
Ранолазин є субстратом CYP3A4, тому інгібітори CYP3A4 підвищують концентрацію ранолазину в плазмі крові. Можливо, буде необхідно зниження дози препарату.
Ранолазин є субстратом P-gp. Інгібітори P-gp (наприклад, циклоспорин, верапаміл) підвищують концентрацію ранолазину в плазмі крові. Можливо, буде необхідно зниження дози препарату.
При одночасному застосуванні ранолазину та інших препаратів, що подовжують інтервал QT, може виникнути фармакодинамічна взаємодія та підвищитися ризик розвитку шлункових аритмій.
UA_Ran-01-2014_V4_Visual

Виробник Менаріні-Фон Хейден ГмбХ
Лейпцігер штрасе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.
Адреса Представництва «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ» Київ, вул. Березняківська, 29.
Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

За додатковою інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату.

Р. П. МОЗ України № UA/13676/01/01; № UA/13676/01/02 від 16.04.2014

1. Інструкція для медичного застосування препарату Ранекса №400 від 16.06.2014;
2. Chaitman BR, et al. JAMA 2004;291:309-16;
3. Stone P, et al. J Am Coll Cardiol 2006;48(3):566-75;
4. Chaitman BR, et al. J Am Coll Cardiol 2004;43:1375-82.

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
* Наклад із 15.08.2014 р. і 5000 електронних адрес (дата держреєстрації від 02.01.2012 р.).

Виходить 6 разів на рік

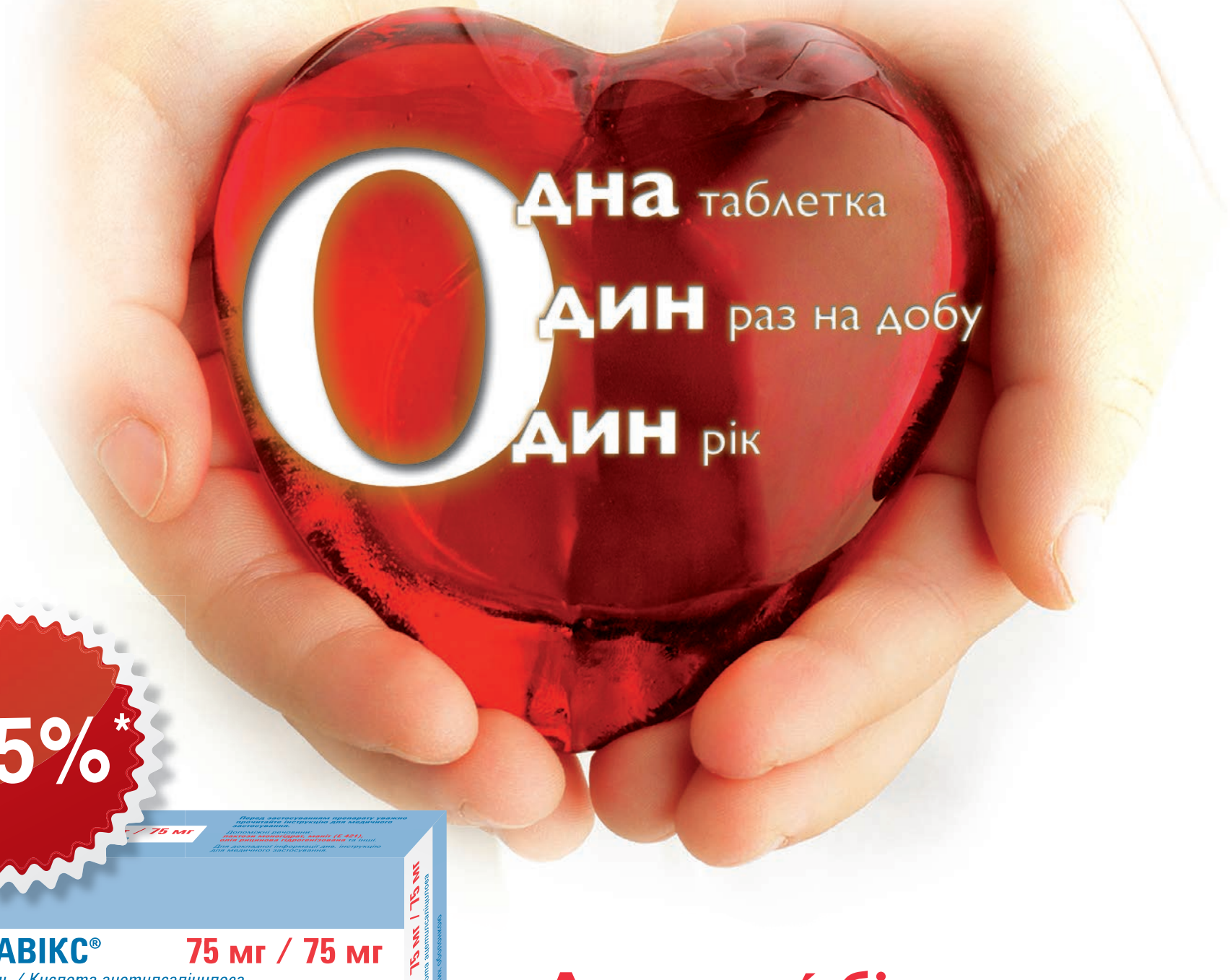
КоПлавікс®

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. Дзінки у межах України безкоштовні. Пропозиція дійсна з 01.01.2015 по 31.12.2015 на території України. [1] ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal (2011) 32, 2999–3054. [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 UA.CLO.14.12.10

SANOFI

Как повысить приверженность к лечению у пациентов после инфаркта миокарда?

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

Приверженность пациента к лечению, то есть степень соответствия между его поведением и рекомендациями врача, в настоящее время рассматривается как один из факторов, определяющих прогноз заболевания.
Оценить приверженность и контролировать ее крайне сложно, поскольку каждый из существующих методов имеет весомые недостатки. Поэтому на всех этапах лечения врач должен сделать все возможное для того, чтобы пациент был мотивирован для выполнения назначений, особенно если речь идет о больных высокого риска, которые уже перенесли серьезное сердечно-сосудистое событие.

«Какие существуют пути для обеспечения приверженности пациентов к длительной жизнеспасающей терапии?» – этот вопрос рассматривался в ходе одного из научных заседаний XVI Национального конгресса кардиологов Украины (23-25 сентября, г. Киев).

Заведующая кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской национальной академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Вера Иосифовна Целуйко отметила, что существуют несколько методов оценки приверженности к терапии, каждый из которых имеет существенные недостатки, а именно:

1. Подсчет оставшихся таблеток. Недостаток – пациенты не всегда отвечают искренне.
2. Оценка биохимических показателей, например, уровень гликозилированного гемоглобина крови служит показателем эффективности контроля сахарного диабета. Недостаток – отсутствие биохимических маркеров для большинства заболеваний.
3. Самоотчеты пациентов. Недостаток – мы полагаемся на честность пациентов.
4. Клинические шкалы, заполняемые специалистом. Недостаток – трудоемкий процесс и неидеальная корреляция с собственно приверженностью.

Последней степенью неприверженности больных к лечению является отказ от приема препаратов, и такие ситуации нередко встречаются в реальной практике. К сожалению, даже пациенты, которые уже перенесли инфаркт миокарда (ИМ), забывают об угрозе собственной жизни достаточно быстро после выписки из стационара.

Сколько больных после ИМ продолжают принимать жизнеспасающие препараты – антиагреганты, статины, бета-блокаторы – на протяжении 12 мес после развития коронарного события?

Данный вопрос начали изучать почти 10 лет назад – уже тогда стало понятно, что назначение лечения, продемонстрировавшего блестящие результаты в клинических исследованиях, далеко не всегда в реальной практике приводит к снижению сердечно-сосудистого риска и улучшению выживаемости пациентов, перенесших ИМ. Ответ оказался прост – часть больных, нуждающихся в назначении не менее трех компонентов жизненно важной терапии, прекращают принимать один из них уже через месяц после перенесенного ИМ. На протяжении 12 мес комплексное лечение продолжают не более 50% пациентов. Между тем, отмена даже одного из препаратов, назначаемых для снижения сердечно-сосудистого риска у постинфарктных больных (антиагрегант, статин, бета-блокатор), приводит к достоверному увеличению риска неблагоприятных исходов и смерти. Прием только одного компонента терапии сопряжен с увеличением риска смерти в 4 раза (Archives of Internal Medicine, 2006; 166: 1842-1847).

В анализе 2014 года, проведенном M. Solomon и соавт., оценивали частоту продолжения двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) после выписки пациентами с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST).

С этой целью проводили ретроспективный анализ историй болезней у пациентов, которые наблюдались в крупной системе в области здравоохранения Kaiser Permanente Northern California с 2003 по 2007 г. по поводу ОКСбпST и лечились только медикаментозно. При выписке из стационара пациенты получали рецепты на препараты для приобретения их в аптечной сети и продолжения рекомендованного лечения.

Установлено, что только 1/3 больных (5961 из 16 365 пациентов) продолжили лечение клопидогрелем сразу после выписки из стационара.

Большинство – 2/3 больных (!) прервали прием клопидогреля сразу после выписки. Результаты оказались закономерными – явное преимущество по частоте смерти и развитию инфаркта миокарда у пациентов, которые принимали клопидогрель – как в общей группе, так и после отбора по коэффициенту склонности. И даже через 1 год терапии (т.е. по окончании приема ДАТ) кривые смертности между группами продолжали расходиться (рис. 1), т.е. пациенты, не получающие адекватное лечение после выписки из клиники, имеют худший долгосрочный прогноз. **Удержание больных на терапии с клопидогрелем приводит к снижению риска смерти от всех причин.**

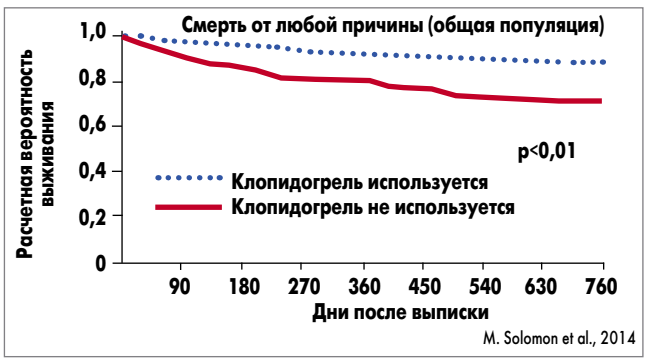


Рис. 1. Удержание пациентов с ОКСбпST на терапии клопидогрелем после выписки из стационара снижает общую смертность

Таким образом, от врача требуется нечто большее, чем просто назначение стандартной схемы лечения, а именно – умение убедить пациента в том, что его здоровье и жизнь зависят от того, насколько точно он будет выполнять рекомендации. Важно понимать, что результаты исследований и регистров, свидетельствующих о снижении выживаемости больных при отмене терапии, – это не просто цифры, а количество жизней, утраченных по причине пренебрежительного отношения к стандартам лечения. И специалисты реанимационных отделений, и врачи, которые продолжают амбулаторно вести пациентов, перенесших ОКС, должны задаваться вопросом: «Что мы сделали для того, чтобы пациенты не прекращали прием ДАТ сразу после выписки из стационара?»

Что требуется для того, чтобы настроить пациента на длительный прием комплексного лечения после перенесенного ИМ?

Прежде всего – убежденность самого врача и осознание того, что отмена терапии может иметь фатальные последствия для больного, на спасение жизни которого уже были затрачены немалые средства и усилия. В этом случае врач не остановится на констатации возможных причин плохого комплайенса, а постарается найти более сильные аргументы и эффективные методы мотивации больного для продолжения лечения.

Отмечу, что роль некоторых причин низкой приверженности пациентов к лечению преувеличивается. Например, зарубежные исследования показывают, что частота выполнения больными врачебных назначений не всегда зависит от наличия медицинской страховки, таким образом, стоимость препаратов не является главным аргументом для отказа от их приема.

Забывчивость пациента, мнение окружающих его людей и недостаточные знания о важности назначенного лечения – на все эти факторы врач может успешно влиять, и исследователи, изучающие данную проблему, подчеркивают важную роль преодоления клинической инертности врачей в интенсификации лечения больных (Агеев и соавт., 2013) (рис. 2).

Рис. 2. Причины и следствия несоблюдения рекомендаций по лечению

Какие изменения в деятельности врача являются приоритетными?

Среди наиболее важных моментов следует выделить следующие:

– необходимость жесткого контроля над пациентами в течение первого года после назначения препаратов или выписки из стационара;

– предоставление врачом необходимой информации о целях и длительности терапии, о возможных побочных эффектах новых препаратов при выписке рецепта;

– соблюдение согласованности в рекомендациях врачей, вовлеченных в лечение больного.

Важную роль настойчивости врача в контроле соблюдения пациентом режима лечения продемонстрировали и результаты нашего собственного исследования. Больным, перенесшим ИМ, ежемесячно напоминали по телефону о важности приема назначенных препаратов или вызывали для регулярных обследований с проведением ЭКГ-исследования, оценки уровня липидов, глюкозы крови и других параметров (С.А. Строкова и соавт.). В результате пациенты с постоянным активным контролем процесса лечения через 6 мес после выписки продемонстрировали высокую приверженность к приему препаратов (80% против 40% в группе контроля), которая привела к достоверно большему снижению частоты развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти.

Что можно еще предпринять для повышения приверженности пациентов к лечению?

Важным условием является упрощение режима лекарственной терапии, например, путем назначения фиксированных комбинаций препаратов. В области лечения постинфарктных больных, нуждающихся в длительном приеме ДАТ, большое значение имеет возможность назначения фиксированной комбинации ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля (Коплавикс®) для однократного приема в течение суток. Это уменьшает количество таблеток, которые вынужден принимать пациент, снижает риск ошибок (пожилые больные часто путают препараты) и повышает доверие пациента к рекомендациям врача.

Доктор медицинских наук, профессор Елена Акиндиновна Коваль (Днепропетровская государственная медицинская академия) уделила внимание вопросам продления ДАТ у больных, перенесших ИМ.

В настоящее время все чаще обсуждаются целесообразность и возможности продления базисной терапии у пациентов после ИМ, что связано с получением современных данных о течении патологических процессов при этом заболевании как в острый, так и в отдаленный периоды.

Какие существуют основания для продления ДАТ у пациентов с ОКС?

Установлено, что даже после проведения успешного ПКВ риск неблагоприятных событий составляет 10% в первый год и 5% ежегодно в последующие 4 года после процедуры (D. Erlinge, M. Radu, 2015). В исследованиях PROSPECT-2, PROSPECT-ABSORB с участием пациентов после ОКС результаты мультимодальной визуализации нестабильных бляшек продемонстрировали, что на протяжении 4-летнего периода у 55-60% больных происходит разрыв бляшки, у 30-35% – образуются эрозии, в 2-7% случаев визуализируются тромбы в кальцинированных поражениях. Между тем, пациенты с нестабильными атеросклеротическими бляшками имеют высокий протромбогенный потенциал крови и электрически нестабильный миокард. Высказываются различные идеи о способах снижения рисков у таких пациентов, включая профилактическое стентирование коронарных артерий саморассасывающимися стентами новых поколений с нестабильными бляшками. Однако даже профилактическая **установка стентов не означает прекращения или замедления прогрессирования патологических процессов в сосудах**.

Продолжение на стр. 4.

Продолжение. Начало на стр. 3.

Каким образом можно воздействовать на процессы атеросклероза и атеротромбоза для долгосрочного снижения риска?

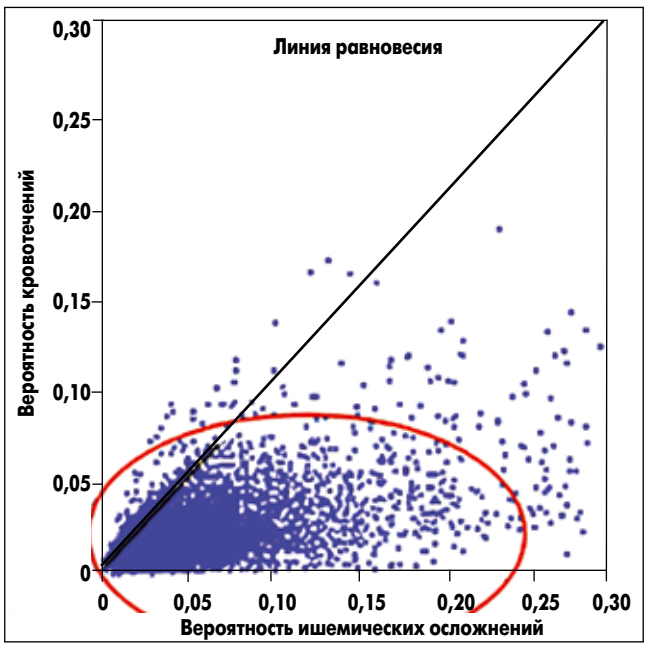
Воздействовать на эти процессы можно путем применения статинов и антиагрегантов. Доказано, что статины замедляют прогрессирование атеросклероза и оказывают противовоспалительный эффект. Клопидогрель продемонстрировал способность блокировать взаимодействие тромбоцитов и лейкоцитов через молекулы CD40-CD40L, что может способствовать контролю агрессивных протромбогенных лейкоцитарных микрочастиц и блокировки их специфического взаимодействия с тромбоцитами. Очевидно, что данный эффект клопидогреля сыграл важную роль в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти во всех крупных клинических исследованиях с применением этого препарата у пациентов с различными формами ОКС и различной стратегией лечения – CURE, CURE-PCI, CREDO, CLARITY-TIMI 28 и других. Результаты этих исследований стали основанием для того, чтобы официально рекомендовать ДАТ с клопидогрелем для лечения пациентов с ОКС.

Следует отметить, что на одном из заседаний в рамках конгресса Европейского общества кардиологов в г. Лондоне (ESC, 2015) изменение длительности ДАТ было признано одной из 6 главных научных инноваций последних лет, повлиявших на кардиологическую практику. В ходе конгресса ведущими мировыми экспертами также была озвучена мысль о том, что у пациентов с чрескожным коронарным вмешательством и перенесенным ИМ продленная ДАТ (>12 мес) предупреждает развитие повторных событий. Геморрагический риск при этом увеличивается, но без повышения риска фатальных кровотечений (L. Mauri, G. Montalescot, S. James, N. Danchin).

Связь между ишемическим и геморрагическим рисками продемонстрирована во многих исследованиях: у подавляющего количества пациентов (>90%) преобладает ишемический риск, тогда как <10% больных имеют высокий геморрагический риск (рис. 3).

Во что вылились дискуссии об оптимальной длительности ДАТ?

Итогом дискуссий об оптимальной длительности ДАТ стали, в частности, новые рекомендации ESC (2015) по ведению пациентов с ОКСбпST, в которых указывается на возможность ее продления (ингибитор P2Y12-рецепторов + ацетилсалициловая кислота) >12 мес при тщательной оценке ишемического и геморрагического рисков. Для оценки этих рисков в помощь практическим врачам разработаны шкалы GRACE (риск смерти и ИМ), CHA_2DS_2-VASc (риск тромбоэмболий при фибрилляции предсердий – ФП), HAS-BLED (риск кровотечений).



>90% пациентов имеют более высокий риск повторных кардиальных событий или тромбозов стентов, чем кровотечений; <10% – более высокий риск кровотечений

Рис. 3. Интенсивная взаимосвязь геморрагических и ишемических рисков

Какие вопросы остаются нерешенными в области ведения пациентов, перенесших ИМ?

Сегодня эксперты сходятся во мнении, что одной из проблем ведения пациентов, перенесших ИМ, является отсутствие четких рекомендаций в отношении продленной терапии жизнеспасающими препаратами (>12 мес). С одной стороны, исследования последних лет, в частности, в области применения ДАТ у таких больных, свидетельствуют в пользу продления лечения (например, исследование DAPT у пациентов с имплантированными стентами коронарных артерий). С другой – мы нуждаемся в дополнительных данных для разработки стандартных схем, применимых в реальной практике. Кроме того, в клиническую практику внедряются новые антитромботические препараты, например современные пероральные антикоагулянты, которые предоставляют новые возможности в лечении пациентов с очень высоким тромботическим риском.

Ведение таких пациентов, требующих одновременного применения антиагрегантов и пероральных антикоагулянтов (с ФП, клапанными пороками сердца, механическими протезами клапанов сердца, проявлениями венозного тромбоэмболизма), вновь ставит перед специалистами вопрос:

Как обеспечить приверженность к лечению пациентов, требующих интенсификации антитромботической терапии?

Сегодня проводятся исследования, в которых изучаются возможности уменьшения количества назначаемых препаратов в таких ситуациях. Зарубежные эксперты высказывают мнение о предпочтительности использования при высоком риске геморрагических осложнений только перорального антикоагулянта с одним антиагрегантом – клопидогрелем (F. Van de Werf, 2008).

Таким образом, следует тщательно отбирать пациентов для продленной ДАТ и рассматривать ее у лиц с высоким ишемическим и низким геморрагическим рисками.

Профессор Е.А. Коваль обратила внимание слушателей на то, что врачи, призванные внедрять достижения науки в клиническую практику, должны сделать все, чтобы рекомендации, основанные на данных доказательной медицины, соблюдались пациентами. На современном этапе врачебное искусство ведения пациентов, перенесших ИМ, состоит в том, чтобы назначать простые схемы лечения, включающие только необходимые, жизненно важные препараты в адекватных дозах и с максимально удобным режимом приема. Снижать стоимость и упрощать режим терапии следует за счет назначения фиксированной комбинации антиагрегантов (Коплавикс®) и отказа от средств, не обладающих доказанным влиянием на прогноз у пациентов после ИМ (например, метаболических препаратов). Врач может быть уверенным в эффективности и безопасности терапии только при назначении качественных препаратов, тщательно изученных в клинических исследованиях. **Пациенты с ИМ относятся к той категории, в которой эксперименты с заменой оригинального клопидогреля на генерический недопустимы**, поскольку недостаточная эффективность антитромбоцитарного средства может иметь фатальные последствия.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

Новини

Сердечная недостаточность – независимый фактор риска венозной тромбоэмболии

Наличие сердечной недостаточности (СН) у госпитализированных пациентов ассоциируется с повышением частоты тромбоэмболических осложнений на 50%. Такой результат получили китайские авторы, выполнив метаанализ данных 71 исследования, опубликованного с января 1955 по 31 марта 2015 года.

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) представляет собой актуальную проблему в практике многих специалистов терапевтического и хирургического профиля как потенциально фатальное осложнение сердечно-сосудистых заболеваний и оперативных вмешательств. До настоящего времени связь ВТЭ с СН изучалась во многих исследованиях, однако без определенных результатов. В данном метаанализе впервые предпринята попытка вычислить абсолютный и относительный риск ВТЭ у стационарных пациентов с СН.

Общая частота симптомной госпитальной ВТЭ составила в группах больных с СН в среднем 2,48%: 1,5% – среди пациентов, которым проводилась тромбопрофилактика, и 3,7% – среди больных, которым тромбопрофилактику не назначали. Самый высокий риск тромбоэмболии отмечался у пациентов с СН и онкологической патологией – 6,6%. После статистического учета других факторов госпитализированные больные с СН имели относительный риск развития ВТЭ 1,51 (95% доверительный интервал от 1,36 до 1,68), что означает повышение риска на 51% относительно пациентов с сохраненной функцией сердца.

Таким образом, госпитализированные больные с СН требуют внимания как пациенты с потенциальными тромбоэмболическими осложнениями и должны рассматриваться как кандидаты на назначение тромбопрофилактики, если она им ранее не проводилась.

Liang Tang et al., Lancet Haematology DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00228-8

Нужна ли тромбопрофилактика пациентам с фибрилляцией предсердий и низким риском развития инсульта по шкале CHA_2DS_2–VASc?

Целью исследования датских авторов было установить реальную частоту инсульта и кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) без дополнительных факторов риска или с одним из них по шкале CHA_2DS_2-VASc (застойная СН, возраст >65 лет, сахарный диабет, поражение сосудов, перенесенные инсульты или транзиторная ишемия мозга в анамнезе), а также оценить эффективность и безопасность антитромботической терапии у пациентов, которым она назначалась.

Материалом для анализа послужили данные из гражданских и медицинских реестров Дании, то есть реальных больных с ФП, у которых врачи оценивали риск развития инсульта и которым назначали или не назначали тромбопрофилактику. Всего в статистический анализ включили данные 39 400 пациентов, которые были выписаны после стационарного лечения с диагнозом неклапанной ФП, оценкой риска 0 или 1 у мужчин и 1 или 2 у женщин по шкале CHA_2DS_2-VASc (женский пол автоматически оценивается в 1 балл). Из них 23 572 не получили назначений антитромботической терапии, у 5353 была начата профилактика ацетилсалициловой кислотой (АСК), у 10 475 – варфарином. Средняя длительность наблюдения составила 5,9 года. Примерно у 50% пациентов единственным дополнительным фактором риска был возраст >65 лет. У 90% выборки определяющим фактором служили возраст или артериальная гипертензия (АГ).

Результаты. Частота инсультов у нелеченных пациентов с низким риском (0 у мужчин и 1 у женщин по CHA_2DS_2-VASc) составила 0,49 на 100 пациенто-лет в первый год наблюдения и 0,47 на 100 пациенто-лет за весь период наблюдения. Частота геморрагических событий составила 1,08 и 0,97 на 100 пациенто-лет соответственно. Наличие одного дополнительного фактора риска (оценка 1 у мужчин и 2 у женщин) среди пациентов, которым не была назначена тромбопрофилактика, достоверно повышало вероятность развития нарушений мозгового кровообращения – до 1,55 на 100 пациенто-лет в первый год наблюдения, что соответствует повышению риска в 3 раза. Частота кровотечений и смертность также были выше – в 2,35 и 3,12 раза соответственно за первый год по сравнению с пациентами без дополнительных факторов риска. Вклад разных факторов различался: на фоне АГ частота инсульта составляла 1,13 на 100 пациенто-лет; СН – 1,40; у больных в возрасте 65-74 года – 1,80; у пациентов с патологией сосудов (перенесенный инфаркт миокарда, заболевания аорты или периферических артерий) – 3,03 на 100 пациенто-лет.

Влияние антитромботической терапии. У пациентов с одним дополнительным фактором риска (оценка 1 у мужчин и 2 у женщин), которым был назначен варфарин, отмечали недостоверную тенденцию к сокращению частоты инсультов в первый год (на 24%) и нейтральный результат за весь срок наблюдения (относительный риск 0,94). Однако снижение смертности после терапии варфарином было статистически значимым (ОР 0,42 и 0,86 соответственно). В первый год частота кровотечений не увеличилась (ОР 0,97), но в дальнейшем выросла на 22% по сравнению с пациентами, которым не проводили тромбопрофилактику.

Результаты приема АСК у больных с одним дополнительным фактором риска были нейтральными: за весь период наблюдения частота инсульта не отличалась от таковой среди пациентов, которым не назначали тромбопрофилактику. Однако частота кровотечений была достоверно выше – на 18% за весь срок наблюдения.

При сравнении результатов терапии АСК и варфарином отмечалось недостоверное преимущество последнего в отношении снижения риска развития инсульта (ОР 0,75) и достоверное – в отношении влияния на смертность (ОР 0,68) в первый год при незначительно повышенном риске кровотечений (ОР 1,06).

Авторы исследования считают, что полученные результаты в целом подтверждают целесообразность выделения группы больных с низким риском развития инсульта (0 или 1 балл по шкале CHA_2DS_2-VASc) в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC, 2012) по ведению пациентов с ФП. У данной категории больных вероятность развития инсульта действительно низкая, и они не получат пользы от назначения АСК или антикоагулянтов. Если же имеется хотя бы один дополнительный фактор риска, вероятность неблагоприятных событий существенно возрастает, и у таких пациентов назначение варфарина, однако не АСК, снижает риски развития инсульта и смерти.

Lip G.Y. et al. J Am Coll Cardiol. 2015; 65(14): 1385-1394.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***

Академик НАМН Украины, директор ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Николаевич Коваленко:

Хочу поздравить всех кардиологов, ревматологов и врачей смежных специальностей – терапевтов, ортопедов-травматологов, педиатров – с Новым годом и пожелать счастья и главное – оптимизма. В это трудное для Украины время мы должны смело смотреть в будущее и понимать, что многое зависит от нашего профессионализма, самодостаточности и уверенности в своих силах – тогда мы сможем выполнить те задачи, которые стоят сегодня перед украинской медициной и идти в ногу с современной мировой кардиологией и ревматологией.

Член-корреспондент НАМН Украины, член правления Европейского общества кардиологов, вице-президент Ассоциации кардиологов Украины, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко:

Уважаемые коллеги!

В преддверии Нового года желаю Вам повторений счастливых моментов минувшего года, сохранения силы духа и здоровья в современных условиях, оптимизма и веры в наше общее будущее!

Мира вашему дому и нашей Отчизне! С Новым годом и Рождеством Христовым!

Главный внештатный ревматолог Министерства здравоохранения Украины, заведующий кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Олег Борисович Яременко:

Дорогие коллеги – авторы публикаций, читатели и редакционный коллектив! Всех нас в прошедшем году объединяли профессиональный интерес и забота о Здоровье Украины (в кавычках и без). С моей точки зрения, наши совместные усилия не были напрасными. Пусть в новом году мы будем еще плотнее чувствовать локоть друг друга, не допустим недонаписанности, недопрочтенности и недоверстанности!

Новых позитивных впечатлений, позитивно впечатляющих новостей, жизнеутверждающего беспокойства! И чтобы для всех нас грядущий год был неоскалочным и безосколочным (М. Жванецкий: «Ничто так не ранит человека, как осколки собственного счастья»). С Новым годом!

Руководитель экспертного консультативно-диагностического центра миокардита и кардиомиопатий ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Елена Геннадьевна Несукай:

Новый год – один из тех праздников, который заставляет нас подвести итоги и вселяет надежду на обновление, на то, что все наши ошибки останутся в прошлом и никогда не повторятся. Обещая себе начать новую жизнь, давайте возьмем с собой в новый год все то, что доставляло нам наибольшее удовольствие в старом.

И пусть сбудутся все ваши самые смелые мечты в новом году!

Руководитель отдела симптоматических артериальных гипертензий ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Юрий Николаевич Сиренко:

Наилучшие пожелания коллективу газеты в новом году: вдохновения и сил для реализации всех самых сокровенных желаний! Тепла, уюта и достатка в ваших домах! Пусть в них как можно чаще звучит смех ваших близких людей.

Кардиологам – успехов в работе, постоянного желания учиться и совершенствоваться, хороших пациентов!

Заведующая кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской национальной академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Вера Иосифовна Целуйко:

В новом году желаю всем исполнения желаний, радости, счастья! Пусть в нашей стране и в наших семьях всегда будет мир. Пусть надежда не покидает наши сердца в самые трудные моменты.

С Новым годом!

Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Функціональна діагностика», завідувач кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Олег Йосипович Жарінов:

Напередодні Нового року та Різдвяних свят хочеться подякувати за успішну співпрацю «Здоров'ю України», яке протягом багатьох років впевнено зберігає провідну позицію в загальномедичній періодиці. Привабливість видання для лікарів різних спеціальностей визначається непересічним професіоналізмом журналістів і видавців, прагненням оперативно реагувати на важливі події в медицині, поєднанням академізму та освітньої спрямованості матеріалів, повагою до авторів матеріалів і своїх читачів.

Миру, стабільності та успіхів журналістам, читачам і партнерам-спонсорам «Здоров'я України» у новому році!

Доктор медицинских наук, профессор Елена Акиндиновна Коваль (Днепропетровская государственная медицинская академия):

Хочу пожелать всем нам в новом году мира.

И пусть в нашей жизни будет как можно больше добра. Хочется верить, что наши врачи будут проявлять профессионализм и гуманизм в любых, даже самых сложных ситуациях.

С Новым годом!

Нова система захисту

КЛЕКСАН®
еноксапарин

- Висока ефективність та безпека, що доведено клінічними дослідженнями[1]
- Наявність мультидозового флакона[2]
- Тепер у шприц-дозі з захисною системою голки[2]

Доведений та передбачуваний захист[1]

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

[1] Zafar Iqbal et al. Enoxaparin: a pharmacologic and clinical review Expert Opin. Pharmacother. (2011) 12(7):1157-1170.
[2] Інструкція для медичного застосування препарату Клексан®. Р. С. UA/10143/01/01, наказ МОЗ № 715 від 10.10.2014; Р. С. UA/7181/01/01, наказ МОЗ № 734 від 21.09.2012; Р. С. UA/7182/01/01, наказ МОЗ № 257 від 30.04.2015. SAUA.ENO.15.07.0130.

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

SANOFI

ЗМІСТ

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Гендерная медицина: мультидисциплинарный подход к оценке и коррекции влияния гормонального гомеостаза на сердечно-сосудистое здоровье

Е.И. Митченко, Т.Ф. Татарчук, А.С. Исаева и др. 39-41

КАРДІОЛОГІЯ

Как повысить приверженность к лечению у пациентов после инфаркта миокарда?

В.И. Целуйко, Е.А. Коваль 3-4

Тромбозы в практике кардиолога: диагностика, лечение, профилактика

А.Н. Пархоменко 8-9

Антиаритмическая терапия амиодароном: роль и место в современной клинической практике

О.С. Сычев 12-13

Новые рекомендации по диагностике и лечению болезней перикарда: комментарий специалиста

Е.Г. Несукай 14-15

The Grand Courses project в Украине: эксперты – практическим врачам

П. Вардас, В.Ю. Приходько, П. Видимский и др. 16-17

Прагматичный подход к выбору антигипертензивного препарата у пациентов с АГ и коморбидной патологией в амбулаторной практике

Е.А. Коваль 19-20

«Дні аритмології в Києві»: світовий досвід і реалії вітчизняної практики

Б.М. Тодуров, А.В. Хохлов. О.Й Жарінов та ін. 27-31

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

Тромбозы в практике кардиолога: диагностика, лечение, профилактика

В этом номере мы начинаем подробное обсуждение проблем, связанных с лечением и профилактикой тромбозов.
Первая тема – венозные тромбозы – была выбрана не случайно. 170 лет назад Рудольф Вирхов описал патогенез венозного тромбоза. Этот термин впервые прозвучал в 1846 году на собрании научного кружка в г. Берлине, один из участников которого и Р. Вирхов стали издавать новый научно-практический журнал «Архив патологической анатомии, физиологии и клинической медицины».
Журнал издается и сегодня под названием «Архив Вирхова по патологической анатомии, физиологии и клинической медицине» (Virchow's Archiv fur pathologische Anatomie und Physiologie und klinische Medezin).

А.Н. Пархоменко

О том, что изменилось за 170 лет, какие знания накоплены в области патогенеза венозных тромбозов и о состоянии проблемы лечения и профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) в Украине и в мире мы попросили рассказать **члена-корреспондента НАМН Украины, члена правления Европейского общества кардиологов, вице-президента Ассоциации кардиологов Украины, руководителя отдела реанимации и интенсивной терапии Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Александра Николаевича Пархоменко**.

? Александр Николаевич, что изменилось в состоянии проблемы венозных тромбозов с того момента, когда ее впервые озвучил Р. Вирхов?

– Наверное, нельзя дать однозначный ответ на вопрос, как далеко мы продвинулись за прошедшие 170 лет в области понимания и, главное, – профилактики венозных тромбозов. С одной стороны, мы по сей день используем триаду Вирхова для объяснения патогенеза венозного тромбоза, согласно которой повышение риска тромбозов и тромбоэмболий связано с нарушением целостности сосудистой стенки, замедлением кровотока и изменением свойств крови (рис. 1).

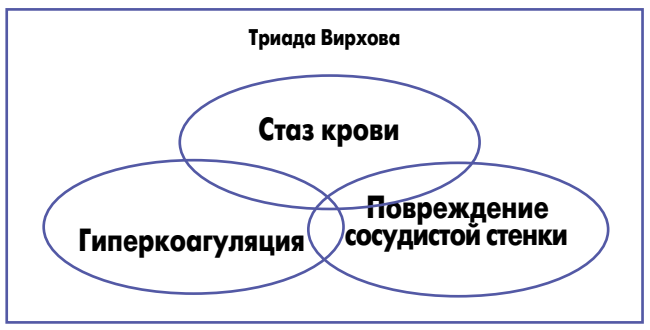


Рис. 1.

С другой – это учение развилось благодаря прогрессу в области детального понимания процесса свертывания крови, который сегодня рассматривается как проферментно-ферментный каскад, запускающийся с участием десятков белков и реакций. Возникло понятие о внутренней и внешней системах свертывания крови, дополняющих друг друга. Изучена роль тканевого фактора (тканевого тромбопластина) в активации внешней системы свертывания крови, которая запускается в ответ на повреждение кровеносного сосуда. Мы знаем, что взаимодействие тканевого тромбопластина с активированным фактором свертывания крови VII приводит к образованию комплекса, активирующего фактор свертывания крови Ха, который в свою очередь стимулирует образование тромбина из протромбина. Благодаря развитию молекулярной биологии нам известно, что при венозных тромбозах главным источником тканевого тромбопластина являются микрочастицы плазмы крови (рис. 2), выделяющиеся из активированных

Рис. 2.

нейтрофилов, моноцитов и содержащие большое количество компонентов, включая биологически активные: микроРНК, разнообразные биологически активные пептиды, факторы адгезии клеток. Установлено, что в развитии венозных тромбозов, в отличие от артериальных, главную роль играет активация клеток крови, в том числе моноцитов, экспрессия молекул адгезии клеток и повышенная секреция провоспалительных цитокинов, стимулирующих продукцию белков острой фазы воспаления (рис. 3).

Но намного ли мы приблизились к полному пониманию того, что приводит к запуску процессов, которые нарушают равновесие и активируют процесс тромбообразования? Мне кажется, нет. Мы и сегодня не всегда можем ответить на многие вопросы, например, почему при наличии одних и тех же факторов риска тромбоз развивается не у каждого, кто их имеет?

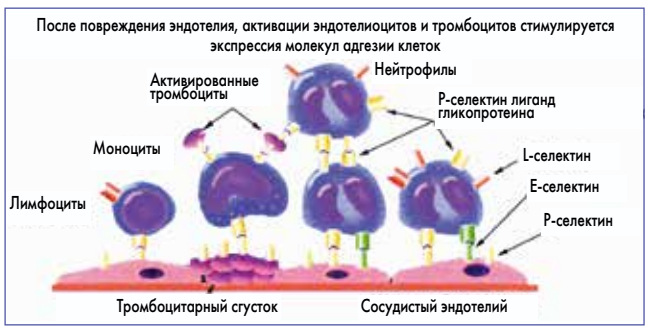


Рис. 3.

Изменилась ли кардинально ситуация в области своевременной диагностики, лечения и профилактики ВТЭО? Судя по данным статистики заболеваемости и смертности от ВТЭО, мы только в начале пути к достижению этих целей. У нас есть высокотехнологичное диагностическое оборудование и антикоагулянты, но статистические данные западных стран свидетельствуют, что люди продолжают умирать от недиагностированных и нелеченных ВТЭО. Так, в Европе остаются недиагностированными около 60% случаев тромбоэмболии легочной артерии – ТЭЛА (Konstantinides, 2014). В европейских странах ежегодно регистрируются до 100 тыс. случаев этого заболевания, а уровень смертности при нелеченной ТЭЛА колеблется, по данным разных авторов, от 40% (при немассивном поражении легочных сосудов) до 70% (при массивной ТЭЛА).

Если экстраполировать европейскую статистику заболеваемости ТЭЛА на население Украины, то количество случаев ТЭЛА в нашей стране должно составлять не менее 120 тыс. в год, т.е. как минимум в 2,5 раза больше, чем инфарктов миокарда! Учитывая огромное количество факторов риска, определяющих реализацию триады Вирхова, ВТЭО могут развиться у большого количества пациентов, которых наблюдают терапевты, кардиологи, неврологи, пульмонологи, хирурги, акушеры-гинекологи.

Так, в США около 4 млн госпитализированных пациентов хирургического профиля и 8 млн госпитализированных пациентов, получающих медикаментозное лечение, имеют средний и высокий риск развития ВТЭО (Samuel Z. Goldhaber, 2012).

Однако ТЭЛА остается незнакомым термином для большинства населения, а врачи не проявляют должной настороженности в отношении этого осложнения.

К сожалению, мы даже не используем в полной мере те возможности, которые имеем, например, антикоагулянты, история внедрения которых началась еще в 1916 году – с того момента, когда студент медицинского факультета Университета Джона Хопкинса Джей Маклин открыл гепарин.

Здесь хотелось бы сделать небольшое отступление и вспомнить, что несколько десятилетий понадобилось для создания низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Потребность в НМГ возникла в связи с недостаточным антитромбиновым эффектом нефракционированного гепарина (НФГ), который, связываясь с антитромбином III, блокирует только свободно циркулирующий тромбин и не действует на тромбин, находящийся внутри тромба. НМГ, полученные путем химической или ферментативной деполимеризации цепей полисахаридов стандартного гепарина, обладают более низким средним молекулярным весом, что обусловливает их более высокую биодоступность и селективность по отношению к Ха фактору. Последнее свойство обеспечивает снижение риска развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении. При этом чем меньше средний молекулярный вес НМГ, тем более целевое воздействие на Ха фактор оказывает препарат, и, следовательно, он более безопасен в отношении риска возникновения кровотечений. В структуре молекул НМГ имеются также полисахаридные цепи, не обладающие антикоагулянтной активностью, – гликозаминогликаны, модулирующие активность НМГ и оказывающие проангиогенное действие, защищая гликокаликс эндотелия сосудов от повреждения.

Появление НМГ значительно упростило использование парентеральных антикоагулянтов, избавив врачей от необходимости регулярно проводить определение времени свертывания крови или активированного частичного тромбопластинового времени. На сегодняшний день НМГ широко используют при лечении тромбоза глубоких вен и ТЭЛА. Однако структура и свойства препаратов этой группы отличаются между собой, в связи с чем различаются их эффекты. Поэтому, прежде чем назначить НМГ, врач должен тщательно продумать выбор препарата из этой группы, а также взвесить риски, связанные с применением генерика или биосимиляра.

В настоящее время самое большое количество рандомизированных клинических исследований по изучению профилактики ВТЭО проведено с применением НМГ, в частности эноксапарина. НМГ являются наиболее изученными и рекомендуемыми в кардиологической, хирургической и акушерской практике. У пациентов со средней или высокой вероятностью ТЭЛА терапию НМГ начинают уже в процессе диагностики, не дожидаясь окончательного подтверждения диагноза, и продолжают не менее 5 дней. Примерно на такой же срок (не менее 5-7 дней) НМГ рекомендовано назначать и с целью первичной профилактики ВТЭО у хирургических пациентов или пациентов, подвергающихся операциям на сосудах. В терапевтической практике у больных с длительным ограничением подвижности этот срок может быть увеличен.

Параллельно с внедрением и усовершенствованием гепаринов осуществлялась работа по созданию пероральных антикоагулянтов, первым и единственным представителем которых долгое время (почти 50 лет) был варфарин. 100 лет понадобилось для того, чтобы после обнаружения антитромботических свойств ферментов слюны пиявки (1884 г., физиолог Джонн Берри Хайкрафт) воспроизвести рекомбинантный гирудин методом генной инженерии. Сегодня в клиническую практику внедрен прямой ингибитор тромбина – дабигатран, а также ингибиторы Ха фактора ривароксабан, апиксабан, эдоксабан – новые пероральные антикоагулянты, появление которых предоставило новые возможности в длительной профилактике ВТЭО.

Безусловно, антикоагулянтная терапия – это лечение уже состоявшегося тромбоза или профилактика у пациентов с высоким тромбогенным потенциалом. Какой путь нам предстоит пройти, чтобы до конца понять все причины увеличения этого потенциала и запуска всех механизмов тромбоза – можно только предполагать. Но уже сегодня мы могли бы предотвратить десятки тысяч ВТЭО и смертей от этих осложнений, если бы умели сложить цельный портрет

пациента с учетом всех рисков и своевременно назначить профилактическую терапию.

Как в реальной практике можно определить пациентов, которым необходима оценка риска ВТЭО и профилактика этих осложнений?

– Отбор пациентов для стратификации риска ВТЭО в первую очередь проводится на основании общеизвестных факторов риска, к которым относятся: хроническая сердечная недостаточность, хронические заболевания легких, травмы нижних конечностей, острые системные и онкологические заболевания, тромбофлебит нижних конечностей, хирургические операции, прием эстроген-содержащих препаратов. Нельзя упускать из поля зрения и такие факторы, как длительное ограничение подвижности (в эту категорию входят и те пациенты, которые придерживаются постельного режима >3 дней с выходом в туалет), беременность (беременные в свою очередь разделяются на группы высокого, среднего и низкого риска), возраст старше 60 лет, характер работы.

Какие шкалы используются в настоящее время для оценки риска ВТЭО?

– У госпитализированных терапевтических больных сегодня применяется шкала Падуа (в модификации Кучера), которая подразумевает балльную оценку таких факторов риска, как наличие активного рака, анамнез предыдущих ВТЭО, ограниченная подвижность, известная тромбофилия, травма и/или операция (до 1 мес), возраст ≥70 лет, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда и/или инсульт, острое инфекционное или ревматическое заболевание, ожирение (индекс массы тела >30 кг/м^2), продолжение использования заместительной гормональной терапии или оральных контрацептивов. В соответствии с этой шкалой высокий риск развития ВТЭО имеют больные, которым присвоено 4 и более балла.

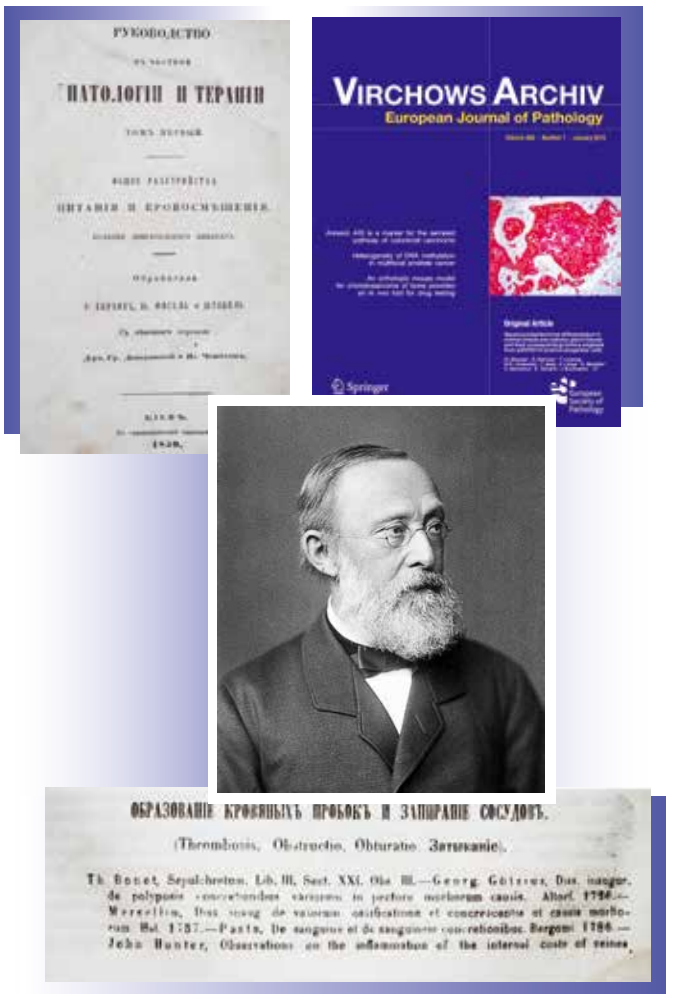
У пациентов хирургического профиля риск развития ВТЭО оценивают с помощью шкалы Caprini, у беременных используется количественная оценка риска, предложенная D. Schoenbeck.

Однако большинство практикующих врачей не умеют определять риск развития ВТЭО у больных и в реальной практике не применяют указанные шкалы. Очевидно, нам следует максимально упростить алгоритм определения пациентов, нуждающихся в оценке риска развития ВТЭО. Для этого необходимо акцентировать внимание врачей на ведущем факторе риска у больных, который наиболее распространен в их клинической практике (активный рак – для онколога, длительная иммобилизация – для терапевта, прием контрацептивов – для гинеколога и т.д.). Кроме того, следует адаптировать анкеты для стратификации риска под специализацию врача или отделения, в котором оказывают помощь пациенту. Это одна из задач, которую предстоит выполнить в ходе работы над созданием обновленных национальных междисциплинарных рекомендаций по первичной профилактике ВТЭО. Другой актуальной задачей является создание паспорта пациента с высоким тромботическим риском, что позволило бы устранить часто имеющее место расхождение во мнении специалистов различного профиля о целесообразности тромбопрофилактики у конкретного пациента при том или ином заболевании.

Что предшествовало началу работы над новыми национальными рекомендациями?

– Этому предшествовало проведение проекта «Территория безопасности» на протяжении 2013-2014 гг. по инициативе Ассоциации ангиологов и сосудистых хирургов Украины при содействии Ассоциации кардиологов, сердечных и сосудистых хирургов г. Киева и Украинской ассоциации специалистов по неотложной кардиологии. В рамках данного проекта практикующие врачи из разных городов Украины оценивали риск развития ВТЭО у госпитализированных пациентов хирургического и терапевтического профиля и назначали им соответствующую профилактику. Результаты проекта продемонстрировали низкую осведомленность врачей в отношении факторов риска возникновения ВТЭО, неумение оценивать этот риск, недостаточное знание современных схем антикоагулянтной профилактики, отсутствие контроля над длительностью профилактики. С другой стороны, отмечена низкая доступность одного из важных диагностических и прогностических маркеров венозного тромбоэмболизма – Д-димера (продукт протеолиза фибрина и фибриногена).

В настоящее время мультидисциплинарной группой экспертов в области терапии, кардиологии, сосудистой хирургии, анестезиологии, пульмонологии, неврологии, гинекологии, фармакологии под эгидой МЗ Украины проводится работа над созданием национального клинического руководства и унифицированного клинического протокола по диагностике и лечению ТЭЛА, а также готовятся обновленные национальные рекомендации по профилактике ВТЭО под эгидой целого ряда профильных ассоциаций и обществ специалистов. Надеюсь, что новые документы станут значимым шагом на пути к развитию и практической реализации идеологии профилактики и лечения ВТЭО в Украине.



Подготовила ***Наталья Очеретяная***

Новини

Своевременное реагирование на продромальные симптомы может спасти от внезапной кардиальной смерти

22 декабря были опубликованы промежуточные результаты Орегонского исследования внезапной кардиальной смерти (Oregon Sudden Unexpected Death), согласно которым внезапная кардиальная смерть (ВКС) уже не кажется таким непредсказуемым событием, как считалось ранее. Неожиданные результаты открывают новые возможности предотвращения ВКС у пациентов среднего возраста путем быстрого реагирования на продромальные симптомы. В большом проспективном исследовании, проведенном в популяции штата Орегон (США), анализировались исходы и анамнез пациентов в возрасте 35-65 лет, у которых возникала острая остановка сердца. Данные о самочувствии пациентов и обращениях за медицинской помощью в течение последнего месяца до ВКС собирались из всех возможных источников: от персонала отделений неотложной помощи, кардиологов и терапевтов 16 местных больниц, врачей первичного звена.

Из 839 пациентов, о состоянии которых удалось собрать достаточно информации, 430 (51%) в течение последних 4 недель до ВКС испытывали, по крайней мере, один из симптомов, чаще всего загрудинную боль и одышку. У 80% участников исследования симптомы возникали раньше, чем за час до ВКС, у 147 пациентов – за сутки и раньше до остановки сердца, причем в 93% случаев это были повторяющиеся эпизоды симптомов. Чаще всего возникала боль в груди (199 пациентов, 46%), из них у 76% больных отмечались типичные интермиттирующие приступы стенокардии. 18% пациентов в качестве продромального симптома отмечали одышку, у каждого третьего из них были подтверждены сердечная недостаточность или заболевание легких. Всего у 5% пациентов остановке сердца предшествовали синкопальные состояния или приступы сердцебиения. Частота продромальных симптомов была практически одинаковой среди мужчин и женщин, но их структура различалась. Мужчины достоверно чаще, чем женщины, испытывали загрудинную боль, а женщины чаще, чем мужчины, – одышку.

Из 430 пациентов, у которых возникли продромальные симптомы, только 81 (19%) вызывал бригаду скорой помощи до остановки сердца. Это были в основном пациенты с анамнезом ишемической болезни сердца (ИБС) или испытывавшие продолжительную загрудинную боль. У 78% пациентов, которые вызвали скорую помощь, остановка сердца произошла до приезда бригады, у 22% – во время транспортировки в больницу. Однако важнее то, что 32,1% вызвавших скорую помощь выжили, в отличие от 6% тех, которые не воспользовались такой возможностью. Статистический анализ показал, что вызов бригады скорой помощи при появлении симптомов почти в 5 раз увеличивал шансы на выживание (отношение шансов 4,82; p<0,001).

Слабой стороной исследования была ненадежность ретроспективних данных о наблюдавшихся симптомах; у 24% пациентов с ВКС не удалось оценить состояние до события. Тем не менее, как считают авторы статьи, результаты исследования указывают на частое игнорирование кардиальных симптомов в популяции и необходимость продолжения изучения клинических профилей, обстоятельств и факторов, предшествующих остановке сердца в пределах суток и недель до события, для оптимизации мер предотвращения ВКС.

Marijon E. et al. Ann Intern Med 2015; DOI: 10.7326/M14-2342.

Долгосрочное наблюдение за участниками исследования COURAGE подтвердило отсутствие пользы стентирования при стабильной ИБС

Первичные результаты исследования COURAGE, опубликованные в 2007 г., разочаровали сторонников гипотезы о том, что интервенционное открытие коронарной артерии, ответственной за ишемию миокарда, улучшает прогноз у пациентов со стабильной стенокардией, несмотря на, казалось бы, очевидную патофизиологию этого заболевания. Пациентов наблюдали в среднем в течение 4,6 года на фоне оптимальной медикаментозной терапии после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или только медикаментозной терапии ИБС. За это время в группах наблюдалось сопоставимая общая смертность и частота развития нефатальных инфарктов миокарда (комбинированная конечная точка). Не различалась и частота ангинозных приступов.

Исследование COURAGE стало одним из самых знаковых в доказательной кардиологии за последнее десятилетие, и продолжает обсуждаться. В ноябре этого года были опубликованы результаты очередного пост-анализа исследования с продолжительностью наблюдения за 1211 участниками (53% исходной популяции), дальнейшую историю которых удалось проследить до 12 лет (медиана 11,9 года). За этот период смертность в группе ЧКВ и контрольной группе была практически идентичной: 25 и 24% соответственно. По результатам многовариантного анализа, относительный риск смерти между группами ЧКВ/без ЧКВ составил 1,03 (95% доверительный интервал 0,83-1,21; p=0,76).

Дополнительный анализ в выделенных подгруппах пациентов с более высоким сердечно-сосудистым риском также не подтвердил долгосрочных преимуществ стратегии первичного ЧКВ над оптимальным медикаментозным ведением больных со стабильной ИБС, что соотносится с результатами других post hoc анализов исследования COURAGE.

Авторы считают, что результаты долгосрочного наблюдения в действительности мало зависят от того, какая стратегия лечения ИБС (с ЧКВ или без) применялась в прошлом у этих пациентов, поскольку у большинства экс-участников исследования COURAGE за прошедшие годы выполнялись повторные коронарные вмешательства и многократно изменялась терапия. Тем не менее воспроизводимость нейтральных результатов относительно выживаемости в популяции COURAGE указывает на нецелесообразность дополнительных расходов на интервенционную стратегию и обращает внимание на базовые принципы медикаментозного ведения пациентов со стабильной стенокардией. Морфология бляшек и процессы ремоделирования сосудов различаются при остром коронарном синдроме и стабильной ИБС. Восстановление проходимости коронарной артерии путем ЧКВ в местах локализации стабильных бляшек может не влиять на вероятность наступления опасных для жизни событий, в то время как длительная системная терапия, направленная на факторы риска, уменьшает вероятность разрыва бляшек. Это не преуменьшает значения ЧКВ как жизнеспасающего метода при остром коронарном синдроме. Примечательно, что до опубликования результатов исследования COURAGE в США 85% стентирований выполнялись планово для лечения стабильной ИБС, из них каждое четвертое – у асимптомных пациентов.

Sedlis S.P. et al. N Engl J Med 2015; 373: 1937-1946.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***

Кордарон®

форма випуску таблетки № 30

аміодарон

200 мг

ЗАДАЄ РИТМ

ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ[1]

Профілактика рецидивів:

- шлуночкової тахікардії, яка становить загрозу для життя хворого: лікування необхідно починати в умовах стаціонару при наявності постійного контролю за станом пацієнта;
- симптоматичної шлуночкової тахікардії (документально підтвердженої), яка призводить до непрацездатності;
- суправентрикулярної тахікардії (документально підтвердженої), що потребує лікування, та у тих випадках, коли інші препарати не мають терапевтичного ефекту або протипоказані;
- фібриляції шлуночків.

Показання для застосування.

Профілактика рецидивів:

- шлуночкової тахікардії, яка становить загрозу для життя хворого: лікування необхідно починати в умовах стаціонару при наявності постійного контролю за станом пацієнта;
- симптоматичної шлуночкової тахікардії (документально підтвердженої), яка призводить до непрацездатності;
- суправентрикулярної тахікардії (документально підтвердженої), що потребує лікування, та у тих випадках, коли інші препарати не мають терапевтичного ефекту або протипоказані;
- фібриляції шлуночків.

Лікування суправентрикулярної тахікардії: уповільнення або зменшення фібриляції або тріпотіння передсердь. Ішемічна хвороба серця та/або порушення функції лівого шлуночка.

Протипоказання. Синусова брадикардія, синоатріальна блокада серця при відсутності ендокардіального кардіостимулятора (штучного водія ритму). Синдром слабкості синусового вузла при відсутності ендокардіального кардіостимулятора (ризик зупинки синусового вузла). Порушення атріовентрикулярної провідності високого ступеня при відсутності ендокардіального кардіостимулятора. Порушення функції щитовидної залози. Відома гіперчутливість до йоду, аміодарону або до однієї із допоміжних речовин.

Комбінація з препаратами, здатними викликати пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу torsades de pointes: протиаритмічні засоби Ia класу (хінідін, гідрохінідин, дизопірамід); протиаритмічні засоби III класу (соталол, дофетилід, ібутилід); інші лікарські засоби, такі як сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, дифеманіл, доласертон (внутрішньовенно), моксифлоксацин, спіраміцин (внутрішньовенно), тореміфен, деякі нейролептики (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Спосіб застосування та дози. Початкове лікування. Звичайна рекомендована доза препарату: по 200 мг (1 таблетка) 3 рази на добу протягом 8–10 днів. У деяких випадках для початкового лікування використовуються більш високі дози (4–5 таблеток на добу), але завжди — протягом короткого періоду часу та під електрокардіографічним контролем. Підтримуюче лікування. Слід застосовувати мінімально ефективну дозу. Залежно від реакції хворого на застосування препарату підтримуюча доза для дорослих може становити від ½ таблетки на добу (1 таблетка кожні 2 дні) до 2 таблеток на добу.

[1] Інструкція для медичного застосування препарату Кордарон® таблетки 200 мг № 30.

Р.П. МОЗ України № UA/3683/02/01/ від 23.11.2012. Інструкція для медичного застосування препарату Кордарон®. Наказ МОЗ України № 945 від 23.11.2012.
Відпускається за рецептом. Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.
Інформація подана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Зберігати в недоступному для дітей місці.
ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Київ, вул. Жилянська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

SANOFI

SAUA.AMD.15.07.0167

ЗМІСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Фиксированные комбинации препаратов: терапия выбора для больных артериальной гипертензией с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском

М.И. Лутай 28-29

Дополнительные возможности в контроле артериального давления: как эффективно их использовать

В.Ю. Приходько 32-33

Оценка влияния петлевых диуретиков с разными периодами полувыведения на ретенцию натрия

Г.П. Арутюнов, Д.О. Драгунов, А.В.Соколова 43-44

КАРДІОХІРУРГІЯ

Лечение пациентов с ишемической болезнью сердца и рецидивом стенокардии после операции коронарного шунтирования: современное состояние проблемы

с.м. Фанта 21-22

Международная научно-практическая конференция «Реконструктивная хирургия сердца». Обзор материалов

Б.М. Тодуров, С.В. Поташев, Ф. Калангос и др. 45-47

РЕВМАТОЛОГІЯ

Псориатический артрит: эволюция понятия и изменение парадигмы лечения

Е.А. Гармиш 35-37

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

Редакційна колегія

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В.І. Цимбалюк, д.м.н., професор, академік НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»

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

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

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР **Оксана Хотимченко**
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР **Дмитро Молчанов**
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР **Ольга Радучич**
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 в ТОВ «Видавничий дім «Авангпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
Підписано до друку **23.12.2015** р.
Замовлення № . Наклад **15 000** прим.

Антиаритмическая терапия амиодароном: роль и место в современной клинической практике

Амиодарон применяется в кардиологии почти 50 лет и остается одним из самых назначаемых антиаритмических препаратов (ААП) с широким спектром показаний, как в качестве длительной поддерживающей терапии, так и при неотложных вмешательствах у пациентов с жизнеугрожающими нарушениями ритма. Несмотря на то что амиодарон хорошо изучен во множестве контролируемых клинических исследований, возникает необходимость обновления информации о возможностях его применения в связи с публикацией новых рекомендаций международных экспертных ассоциаций. Практические аспекты применения амиодарона в свете последних консенсусных документов по ведению больных с фибрилляцией предсердий (ФП), желудочковыми аритмиями, а также профилактике внезапной кардиальной смерти комментирует сопредседатель Ассоциации аритмологов Украины, модератор рабочей группы по нарушениям ритма и проводимости сердца, руководитель отдела нарушений ритма сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Олег Сергеевич Сычев.

О.С. Сычев

Напомните, какие свойства амиодарона обусловливают столь широкий спектр показаний и практически универсальность этого ААП при различных нарушениях ритма сердца?

Амиодарон относится к ААП III класса. Основной механизм его действия обеспечивается блокадой ионных калиевых каналов клеточных мембран кардиомиоцитов. Но амиодарон также обладает электрофизиологическими свойствами всех четырех основных классов ААП: инактивирует быстрые натриевые и медленные кальциевые каналы; кроме того, подавляет активность α- и β-адренорецепторов, не будучи их блокатором, что предотвращает избыточную симпатическую активацию. Амиодарон влияет на все проводящие структуры сердца: уменьшает автоматизм синоатриального узла, повышает рефрактерность миокарда желудочков, предсердий, атриовентрикулярного узла, в системе Гиса-Пуркинье, а также замедляет проведение импульса по дополнительным путям (пучкам Кента, волокнам Махейма и др.), которые играют важную роль при синдромах преждевременного возбуждения желудочков. Очень важно, что в отличие от других ААП, снижая частоту сердечних сокращений (ЧСС) и увеличивая интервал PQ и ширину комплекса QRS, амиодарон не оказывает отрицательного инотропного действия на миокард. Это позволяет использовать его даже у пациентов с сердечной недостаточностью (СН).

Уникальное сочетание свойств амиодарона делает его препаратом выбора при большинстве форм суправентрикулярных и желудочковых тахиаритмий. Противопоказания включают только выраженные нарушения атриовентрикулярной проводимости, синусовую брадикардию и синдромы с пролонгацией интервала QT.

Каковы позиции амиодарона в последних европейских рекомендациях по ведению больных с желудочковыми аритмиями?

Спектр желудочковых аритмий варьирует от доброкачественных и асимптомных до жизнеугрожающих и связанных с высоким риском внезапной кардиальной смерти. Соответственно роль и способы применения антиаритмической терапии, включая амиодарон, различны.

Тактику лечения пациентов с желудочковыми аритмиями определяют не только характер и прогностическое значение нарушения ритма, но и состояние сердечно-сосудистой системы в целом. Это в полной мере относится и к выбору ААП. В Консенсусе экспертов Европейской ассоциации ритма сердца, Общества ритма сердца и Азиатско-Тихоокеанского общества ритма сердца (EHRA/HRS/APHRS) по желудочковым аритмиям (2014) указано, что по сравнению с другими ААП амиодарон характеризуется наименьшим аритмогенным потенциалом, что делает его предпочтительным у большинства больных со структурными изменениями сердца и СН. При наличии структурных изменений в сердце основными препаратами для лечения пациентов с желудочковыми тахикардиями – ЖТ (помимо базисной терапии ишемической болезни сердца – ИБС, СН и артериальной гипертензии – АГ) по-прежнему являются бета-блокаторы и амиодарон. Применение других ААП в таких ситуациях очень ограничено или не рекомендуется.

Внутривенные инфузии амиодарона показаны для купирования гемодинамически стабильной или нестабильной ЖТ, кратковременной профилактики рецидивов ЖТ и фибрилляции желудочков; амиодарон включен также в алгоритмы реанимации при внезапной смерти. В разделе, посвященном купированию фибрилляции желудочков, приводятся данные о более высокой частоте успешной реанимации у больных, которым после неудачных попыток электрической дефибрилляции внутривенно вводили амиодарон, по сравнению с пациентами, у которых для восстановления ритма использовали лидокаин (P. Dorian et al., 2002).

Пероральная терапия амиодароном рекомендована у больных с симптомными нестойкими желудочковыми аритмиями, если бета-блокаторы или недигидропиридиновые антагонисты кальция не обеспечивают достаточного контроля симптомов.

Пациенты со стойкой мономорфной желудочковой тахикардией (СМЖТ) без структурной патологии сердца (идиопатическая ЖТ), как правило, имеют хороший прогноз. Однако у большинства больных СМЖТ связана с выраженным ремоделированием миокарда (наиболее частая причина – ИБС), и в указанном случае ассоциируется с повышенным риском смерти. Лечение основного заболевания является недостаточным для профилактики рецидивов мономорфной ЖТ. Самый высокий класс рекомендаций и уровень доказательств у пациентов со структурной патологией сердца и СМЖТ имеет имплантация кардиовертера-дефибриллятора (I, A). Специфическая терапия желудочковой аритмии амиодароном, мекселитином или соталолом или выполнение катетерной абляции рекомендуются в дополнение к имплантируемому устройству.

В 2015 г. опубликованы обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению больных с желудочковыми аритмиями и профилактике внезапной кардиальной смерти. Какое место занимает в них амиодарон?

В данном руководстве амиодарон также сохраняет позиции оптимального ААП при симптомных желудочковых аритмиях у пациентов с ИБС и структурной патологией сердца, включая СН и кардиомиопатии.

Амиодарон перорально в дозах 200-400 мг/сут одобрен для лечения больных с ЖТ и фибрилляцией желудочков. У пациентов с показаниями к имплантации постоянного кардиовертера-дефибриллятора терапия амиодароном может быть использована как альтернативная стратегия с целью предотвращения внезапной кардиальной смерти, если аппаратный метод контроля ритма недоступен (в основном по причине его высокой стоимости) или больной отказывается от госпитализации.

Отдельный раздел рекомендаций ESC посвящен ведению пациентов с желудочковыми аритмиями, которые вызваны электрической нестабильностью миокарда при остром коронарном синдроме (ОКС) или реперфузионной терапией. Электрическая кардиоверсия или дефибрилляция рекомендуются как метод выбора для прерывания эпизода желудочковой аритмии у больных с ОКС. Антиаритмическая терапия бета-блокаторами или амиодароном может применяться, если эпизоды ЖТ или фибрилляции частые и больше не могут контролироваться электрической кардиоверсией или дефибрилляцией. При этом следует помнить, что применение ААП с целью профилактики желудочковых аритмий у пациентов с ОКС не рекомендуется.

Повторные эпизоды стойкой ЖТ, особенно полиморфной, или рецидивы фибрилляции желудочков могут служить признаками неполной реперфузии миокарда или повторной острой ишемии. Амиодарон в дозе 150-300 мг внутривенно болюсно следует ввести для подавления повторных гемодинамически значимых желудочковых аритмий. Применение других ААП (например, прокаинамида, пропафенона, флекаинида) у больных с ОКС не рекомендуется.

При симптомных, но не жизнеугрожающих аритмиях (синдром предвозбуждения желудочков, нестойкая ЖТ) у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с сохраненной функцией левого желудочка (ЛЖ), амиодарон является препаратом выбора, поскольку он способен купировать аритмию без ухудшения прогноза.

Больным, у которых после перенесенного инфаркта миокарда развивается дисфункция ЛЖ, вызывающая синдром предвозбуждения желудочков, также может быть назначена антиаритмическая терапия амиодароном. Синдром предвозбуждения желудочков и эпизоды нестойкой ЖТ могут быть как причиной, так и следствием дисфункции ЛЖ. У пациентов со структурными изменениями сердца указанные формы аритмий повышают риск смерти. Если частые предвозбуждения желудочков и эпизоды нестойкой ЖТ послужили причиной снижения фракции выброса ЛЖ (кардиомиопатия, индуцированная тахикардией), следует назначить амиодарон или рассмотреть возможность выполнения катетерной абляции.

У больных с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка терапия амиодароном показана для контроля симптомов при частых предвозбуждениях желудочков или эпизодах нестойкой ЖТ, если бета-блокаторы противопоказаны или плохо переносятся.

Получен ли в исследованиях последних лет ответ на главный вопрос – о возможности влияния антиаритмической терапии на долгосрочную выживаемость пациентов?

В некоторых исследованиях были получены положительные результаты улучшения выживаемости больных с желудочковыми аритмиями на фоне поддерживающей терапии амиодароном после перенесенного инфаркта миокарда и при наличии СН (метаанализ данных рандомизированного клинического исследования – РКИ с участием 6500 пациентов, Amiodarone Trials Meta Analysis Investigators, 1997).

Еще один метаанализ, в который включили данные 8522 больных с систолической СН или перенесших инфаркт миокарда, показал, что назначение амиодарона у каждой тысячи пациентов предотвращало 5 смертей от всех причин, 24 кардиоваскулярные смерти и 26 внезапных смертей, хотя абсолютное снижение риска общей смертности на 1,5% не достигло уровня статистической достоверности (J.P. Piccini et al., 2009). Это объясняется тем, что риск смерти зависит не только от наличия аритмии и ее формы, но и от многих других причин, на которые антиаритмическая терапия не влияет. Тем не менее результаты этих исследований указывают на то, что амиодарон является единственным представителем ААП, который может улучшать выживаемость больных с кардиальной патологией или, по крайней мере, позволяет безопасно контролировать аритмии без повышения смертности у пациентов с СН.

Какова роль терапии амиодароном при ФП?

Фибрилляция предсердий – самая распространенная наджелудочковая аритмия, которая ассоциируется с 3-5-кратным повышением риска тромбоэмболических событий, двукратным повышением риска кардиальной смерти, приводит к развитию СН, снижает качество жизни пациентов. Рекомендации по выбору антиаритмической терапии у больных с ФП, так же, как и при желудочковых аритмиях, базируются на оценке состояния сердечно-сосудистой системы. В последних рекомендациях ESC по ведению пациентов с ФП (2012) амиодарон занимает позиции резервного ААП у больных без органической патологии сердца, с ИБС, АГ, а также препарата первого выбора при наличии СН (рис.). Из всех ААП только амиодарон является достаточно безопасным для применения у пациентов с ФП и СН, поскольку он не оказывает отрицательного инотропного эффекта на миокард.

Особым показанием для назначения амиодарона (при невозможности проведения радиочастотной абляции или перед ее проведением) является ФП на фоне синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта, при котором нельзя назначать ни бета-блокаторы, ни сердечные гликозиды, ни антагонисты кальция, поскольку указанные препараты могут усиливать антеградную проводимость по дополнительным путям за счет удлинения рефрактерного периода атриовентрикулярного узла.

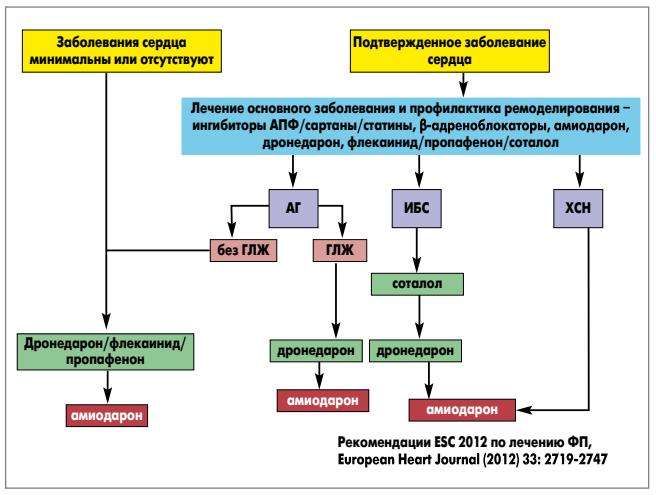


Рис. Выбор ААП для удержания синусового ритма (ESC, 2012)

На каких этапах ведения пациентов с ФП может применяться амиодарон?

Амиодарон можно назначать как для восстановления, так и для удержания синусового ритма после проведения медикаментозной или электрической кардиоверсии у пациентов с ФП.

Вопрос о том, в каких конкретно случаях целесообразно добиваться восстановления ритма, сегодня до конца не решен. В рекомендациях ESC отсутствуют четкие критерии для выбора стратегии восстановления или удержания ритма у больных с ФП. Выбор остается за врачом и осуществляется в основном на основании доступности методов восстановления ритма, анамнеза и результативности предыдущей терапии. Длительность ФП не является определяющим фактором, хотя особенно эффективным медикаментозное восстановление ритма может быть у пациентов с недавно развившимся пароксизмом. Амиодарон остается наиболее доступным средством для купирования пароксизма ФП у больных с выраженной структурной патологией сердца. С этой целью он вводится внутривенно капельно в дозе 300-450 мг, возможны повторные введения в течение 1-2 суток. Если пациент уже находится на терапии амиодароном, ритм может быть восстановлен путем повышения дозы препарата. Если пароксизм ФП привел к гемодинамической нестабильности, рекомендуется проведение электрической кардиоверсии. У больных с персистирующей ФП предварительная терапия амиодароном может быть полезной для усиления эффекта плановой электрической кардиоверсии: за 2-3 нед до процедуры проводится насыщение амиодароном. В любом случае после восстановления синусового ритма необходимо продолжить прием амиодарона перорально в поддерживающей дозе для профилактики рецидивов.

Известно, что при кардиоверсии возрастает риск тромбоэмболий. Как проводится профилактика данных осложнений?

Пациенты, у которых планируется проведение кардиоверсии, должны получать антикоагулянтную терапию с целью профилактики тромбоэмболий. У больных с ФП длительностью ≥48 ч, или если ее длительность неизвестна, при плановой кардиоверсии рекомендуется проведение антикоагулянтной терапии варфарином с целевыми значениями МНО 2,0-3,0 (или новыми пероральными антикоагулянтами, при приеме которых контроль МНО не требуется) в течение минимум 3 нед перед кардиоверсией и в течение 4 нед после нее, независимо от метода, используемого для восстановления синусового ритма. Не следует забывать о возможностях, связанных с проведением чреспищеводной эхокардиографии, которая в сомнительных случаях, например, при плохой приверженности пациента к лечению, позволяет осуществить дополнительную оценку риска развития тромбоэмболических осложнений перед кардиоверсией: выявить тромб в ушке левого предсердия или другие признаки тромбообразования (наличие феномена спонтанного контрастирования, снижение средней скорости изгнания из ушка левого предсердия).

Больным с ФП длительностью ≥48 ч, которым необходимо немедленное проведение кардиоверсии в связи с нестабильной гемодинамикой, следует ввести внутривенно болюсно гепарин (предпочтительно низкомолекулярный) до увеличения активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5-2,0 раза по сравнению с контрольным значением. После этого необходимо проводить терапию пероральными антикоагулянтами (МНО 2,0-3,0) в течение минимум 4 нед, так же, как и при плановой кардиоверсии.

В нашем отделении накоплен положительный опыт применения перед кардиоверсией подкожного введения низкомолекулярного гепарина – эноксапарина.

Какова эффективность противорецидивной поддерживающей терапии амиодароном после восстановления синусового ритма?

Из всех классов ААП амиодарон – наиболее эффективный препарат для предотвращения рецидивов ФП. В ряде зарубежных многоцентровых исследований (CTAF, SAFE-T) продемонстрирована высокая частота удержания синусового ритма на поддерживающей терапии амиодароном (преимущественно в дозе 200 мг/сут) в течение года и более. При этом частота рецидивов ФП была почти в 2 раза ниже, чем при приеме соталола и/или пропафенона.

Возможности терапии ФП амиодароном также хорошо изучены в украинской популяции. При участии специалистов ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» с 2001 по 2006 г. проводилось многоцентровое исследование, в котором оценивали эффекты оригинального амиодарона (Кордарон, «Sanofi-Aventis», Франция) у пациентов с персистирующей ФП и СН при его назначении для восстановления и последующего сохранения синусового ритма. Амбулаторная фаза исследования продемонстрировала, как и с какими результатами продолжается терапия больных после выписки из стационара в условиях реальной практики. Ретроспективный анализ данных наблюдений в течение последующих 2 лет позволил установить, что прием Кордарона продолжили только 44% пациентов, у остальных врачи либо отменяли антиаритмическую терапию, либо необоснованно заменяли Кордарон на другие ААП. У больных, продолживших терапию Кордароном, не было зафиксировано ни одного случая срыва ритма за первый год, а в течение 2 лет эпизоды тахиаритмии возникали всего у 18% пациентов. Ни в одном случае на фоне приема Кордарона не развилась постоянная форма ФП. Для сравнения – в когорте больных, которым назначали другие ААП, срывы ритма и переход из персистирующей формы ФП в постоянную отмечены у 68% пациентов.

Не стоит забывать, что длительное поддержание синусового ритма обеспечивает регресс симптомов СН и улучшение качества жизни больных, что также было показано в данном исследовании.

Сегодня в клиническую практику все шире внедряются электрофизиологические и инвазивные методы лечения ФП. Какова роль антиаритмической терапии у пациентов с ФП, которым выполняется катетерная абляция?

Несмотря на успехи электрофизиологических методов и малоинвазивной хирургии, полная изоляция эктопических очагов возбуждения миокарда достигается не всегда, и вероятность рецидивирования аритмии остается высокой, особенно у больных с увеличенным левым предсердием и длительно персистирующей ФП. Результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования AMIO-CAT, опубликованные в 2014 г., демонстрируют, что терапия амиодароном после выполнения катетерной абляции может предотвращать рецидивы ФП и связанные с ними повторные госпитализации (S. Darkner et al., 2014). В исследовании приняли участие 212 пациентов (средний возраст – 61 год) с пароксизмальной ФП или персистирующей ФП, 29% больных – с попытками интервенционного лечения в анамнезе. После выполнения абляции пациенты принимали амиодарон или плацебо в течение 8 нед, а общий период наблюдения составлял 6 мес. У больных, которые получали амиодарон, после 3 мес наблюдения отмечена достоверно боле низкая частота госпитализаций, связанных с повторными эпизодами ФП (снижение риска на 57%) и выполнения кардиоверсии (снижение риска на 64%). Интерпретация результатов данного исследования затрудняется гетерогенностью популяции и методологическими различиями электрофизиологических процедур, которые выполнялись в двух клинических центрах Дании. По мнению некоторых экспертов (K.H. Kuck, E. Wissner, 2014), наибольшую пользу от применения амиодарона могут получить пациенты с персистирующей ФП и более выраженными структурными изменениями левого предсердия.

С какими антиаритмическими препаратами и в каком случае можно комбинировать амиодарон?

В большинстве клинических ситуаций, описанных в международных рекомендациях по ведению пациентов с ФП и желудочковыми аритмиями, амиодарон позиционируется как альтернатива другим ААП, а не как препарат для комбинированной терапии. Следует стремиться к эффективной монотерапии, поскольку взаимодействия даже двух ААП трудно спрогнозировать.

При ЖТ синергичный эффект урежения ЧСС и профилактики фибрилляции желудочков может обеспечивать комбинация амиодарона с бета-блокаторами. Также эта комбинация может применяться для урежения ритма у пациентов с постоянной формой ФП в сочетании с ЖТ или экстрасистолией. Назначение амиодарона в сочетании с ААП IA, IB и IC классов допускается при нарушениях ритма, резистентных к монотерапии, однако при этом повышается риск развития нарушений проводимости. Так, комбинация с хинидином опасна из-за значительного удлинения интервала QT.

Что является критерием эффективности амиодарона? Как врачу определить минимальную дозу препарата?

По рекомендациям ESC (2015), поддерживающая доза препарата для перорального приема при желудочковых аритмиях составляет 200-400 мг/сут. Четкие схемы назначения и контроля приема ААП, в том числе амиодарона, у больных с ФП не разработаны. Критериями эффективности пероральной терапии амиодароном являются исчезновение или урежение эпизодов нарушений ритма по данным повторных записей электрокардиографии, холтеровского суточного мониторинга. В связи с эффектом медленного насыщения начинать оценку эффективности лечения амиодароном можно не раньше, чем с третьей недели.

Как длительно необходимо принимать амиодарон? Зависит ли длительность терапии амиодароном от клинической ситуации и морфофункционального состояния сердечно-сосудистой системы пациента?

В настоящее время доказано значение длительности и непрерывности приема амиодарона у больных с ФП. По данным многоцентрового РКИ со средним сроком наблюдения 2,1 года, у пациентов, получавших эпизодическое лечение амиодароном, была значительно выше частота рецидивов ФП и значительно выше летальность вследствие всех причин, а также выше частота госпитализаций от сердечно-сосудистых причин, по сравнению с больными, получавшими в течение всего этого времени непрерывную терапию амиодароном (S. Ahmed et al., 2008). При персистирующей форме ФП отмена амиодарона в течение первых 1-2 мес на основании регистрации устойчивого синусового ритма является ошибкой, что было также показано в ранее упомянутом украинском исследовании.

Консенсусы по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями не содержат рекомендаций по срокам антиаритмической терапии. Влияние ААП на долгосрочный прогноз считается не доказанным, поэтому длительность терапии амиодароном определяется переносимостью препарата и клинической необходимостью, например, частотой эпизодов и выраженностью симптомов аритмии, частотой срабатывания имплантированного кардиовертера-дефибриллятора.

Можно ли применять амиодарон при патологии щитовидной железы?

Из-за структурной схожести молекулы амиодарона с тиреоидными гормонами и большим содержанием йода (75 мг в одной таблетке) бытует мнение, что длительное лечение аритмий вызывает нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ), а у пациентов с заболеваниями этого органа прием амиодарона противопоказан. Однако в действительности нарушения синтеза тиреоидных гормонов у пациентов с исходно нормальной функцией ЩЖ развиваются редко: тиреотоксикоз в 0,003-0,9% случаев, гипотиреоз – в 6%, субклинический гипотиреоз – у 3% больных при длительном (1-2 года) приеме амиодарона (С. Зубкова, 2006). В любом случае при планировании длительной терапии амиодароном необходимо определить уровень тиреотропного гормона в плазме крови, и при выявлении отклонений – назначить консультацию эндокринолога. Терапия амиодароном противопоказана только при клинически манифестном тиреотоксикозе, однако и в данном случае решение зависит от того, с какой целью и в какой ситуации был назначен амиодарон. Например, у пациентов с высоким риском фатальных желудочковых аритмий или при неэффективности других ААП польза от продолжения приема амиодарона может превышать риск от влияния на функцию ЩЖ. У больных с гипотиреозом можно продолжать прием амиодарона на фоне заместительной терапии тиреоидными гормонами.

Есть ли разница между брендовым препаратом и генериками амиодарона?

Для определения наличия или отсутствия различий между брендовым препаратом и генериком должны проводиться исследования биоэквивалентности препарата.

Следует также учитывать, что все крупные многоцентровые исследования, на основании которых были одобрены показания к назначению амиодарона и даны вышеперечисленные рекомендации экспертных ассоциаций, проводились с оригинальным препаратом – Кордароном («Санофи»). Применяя генерик, нельзя быть уверенным, что его эффекты будут соответствовать доказательной базе по амиодарону. Ситуация усугубляется тем, что для регистрации генерика в Украине не требуются доказательства биоэквивалентности оригинальному препарату. В назначении амиодарона часто нуждаются сложные пациенты, имеющие сопутствующие кардиологические заболевания и высокий риск смерти. Использовать у таких больных генерический препарат, не обладающий доказанной биоэквивалентностью, – значит, дополнительно увеличивать риски и угрозу для их жизни.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***

Новые рекомендации по диагностике и лечению болезней перикарда: комментарий специалиста

В 2015 году были опубликованы обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению болезней перикарда. Предыдущая версия рекомендаций ЕОК вышла в свет в 2004 году. С тех пор накопились новые данные в этой области благодаря внедрению новых визуализирующих методик и проведению многоцентровых клинических рандомизированных исследований, результаты которых стали основанием для пересмотра диагностических и лечебных стратегий. Рассказать о новых аспектах рекомендаций ЕОК мы попросили действительного члена Европейского общества кардиологов, руководителя экспертного консультативно-диагностического и лечебного центра миокардита и кардиомиопатий ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Елену Геннадьевну Несукай.

Е.Г. Несукай

Болезни перикарда – группа заболеваний, имеющих различные клинические проявления и вызывающиеся различными этиологическими факторами. Какие перикардиальные синдромы выделены в новой версии ЕОК?

– В современных рекомендациях ЕОК по диагностике и лечению болезней перикарда выделены следующие основные перикардиальные синдромы, встречающиеся в клинической практике: перикардит (острый, подострый, хронический и рецидивирующий); перикардиальный выпот; тампонада сердца; констриктивный перикардит; перикардиальные массы.

Перикардит – наиболее частое заболевание перикарда: он диагностируется примерно в 5% случаев при поступлении пациентов с болями в груди в отделения реанимации и интенсивной терапии. В итальянской городской популяции распространенность острого перикардита составляет 27,7 случая на 100 тыс. населения в год. Согласно данным финского национального регистра (2000-2009 гг.), стандартизованная частота госпитализаций для острого перикардита находится на уровне 3,32 случая на 100 тыс. пациенто-лет, при этом мужчины в возрасте 16-65 лет имеют более высокий риск развития перикардита. Госпитальная смертность при данном заболевании составляет 1,1%, и ее частота повышается с возрастом и при наличии тяжелых сопутствующих инфекций.

В новых рекомендациях рассмотрены инфекционные и неинфекционные причины развития указанного заболевания. Этиология перикардита зависит от общего микробиологического фона и популяции больных. Так, в развитых странах наиболее частым этиологическим агентом при перикардите являются вирусы (энтеровирусы, вирусы герпеса, аденовирусы, парвовирус B19), тогда как в развивающихся странах с неблагополучной ситуацией в области заболеваемости туберкулезом чаще встречается бактериальный перикардит, вызванный Mycobacterium tuberculosis. Очень редко этиологическим агентом при перикардите могут быть грибы и паразиты.

Что касается неинфекционных причин перикардита, то появились данные, свидетельствующие об иммуноопосредованном патогенезе рецидивов и хронических форм данного синдрома, которые могут быть связаны с аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями, особенно – у детей. Кроме того, развитие перикардита может быть связано с амилоидозом, расслоением аорты, легочной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью (СН), первичными или вторичными опухолями и метаболическими факторами (уремия, микседема, нервная анорексия). Более редкой причиной служит прием препаратов (прокаинамид, гидралазин, метилдопа, амиодарон, миноксидил, тиазидные диуретики, стрептомицин, стрептокиназа, циклоспорин, некоторые вакцины, блокаторы фактора некроза опухоли α, антинеопластические средства).

Какие выделены формы острого перикардита, и какие критерии для его диагностики предложены в рекомендациях ЕОК 2015 г.?

– В новых рекомендациях выделены следующие формы перикардита:

– острый перикардит (продолжительностью <4 недель);)

– подострый перикардит (продолжительность >4-6 недель и <3 мес без ремиссии);

– рецидивирующий перикардит (рецидив после документированного первого эпизода острого перикардита и бессимптомного периода ≥4-6 недель);

– хронический перикардит (продолжительность >3 мес).

Острый перикардит – воспалительный перикардиальный синдром с/без перикардиального выпота.

Всем пациентам с подозрением на острый перикардит рекомендовано проведение электрокардиографии (ЭКГ), трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), рентгенографии грудной клетки, а также оценки маркеров воспаления (С-реактивный белок – СРБ) и повреждения миокарда (креатинфосфокиназа, тропонин). Указанные рекомендации имеют класс и уровень доказательств IC.

Острый перикардит диагностируется при наличии ≥2 из 4 критериев:

– перикардиальная боль в грудной клетке;

– перикардиальные шумы;

– вновь возникшие элевация сегмента ST/депрессия сегмента PR на ЭКГ;

– перикардиальный выпот (новый или нарастающий).

Дополнительными подтверждающими признаками острого перикардита служат: повышение маркеров воспаления (повышенные уровни СРБ, скорость оседания эритроцитов, лейкоцитоз) и доказательства воспаления перикарда, полученные с помощью визуализирующих методов (компьютерная томография – КТ, магнитно-резонансная томография – МРТ).

Какие новые аспекты появились в разделах по лечению острого перикардита?

– В новые рекомендации ЕОК в качестве препарата первой линии лечения включен колхицин, который следует добавлять к противовоспалительной терапии (ацетилсалициловая кислота – АСК/ибупрофен) у пациентов с первым эпизодом перикардита или рецидивом для улучшения ответа на терапию, снижения риска рецидивов и продления периода ремиссии. Основанием для такой рекомендации стали результаты клинических рандомизированных исследований, в которых показано, что частота рецидивов у пациентов с идиопатическим перикардитом, не лечившихся колхицином, может возрастать до 50%, особенно при приеме кортикостероидов. Специфическое терапевтическое дозирование колхицина осуществляется без нагрузочной дозы и с корректировкой по массе тела для улучшения приверженности к терапии, поскольку в некоторых случаях колхицин необходимо принимать длительно (табл. 1, 2).

Долгосрочный прогноз острого перикардита (вирусного или идиопатического) обычно благоприятен, однако рецидивы случаются приблизительно в 30% случаев, что значительно снижает качество жизни пациентов.

Какие подходы рекомендованы для лечения рецидивирующего перикардита?

– Противовоспалительная терапия рецидивирующего перикардита включает аспирин, ибупрофен, индометацин и колхицин (табл. 3).

В случаях недостаточного ответа на терапию АСК/нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и колхицином могут использоваться кортикостероиды в низких/умеренных дозах как дополнение к тройной терапии, однако не в качестве замещения ее компонентов. Кортикостероиды обеспечивают быстрый контроль симптомов, но они способствуют хронизации перикардита, возникновению рецидивов и, кроме того, имеют множество побочных эффектов. Снижение доз кортикостероидов должно быть особенно медленным (табл. 4). Каждое снижение дозы кортикостероидов можно делать только при отсутствии симптомов и нормальном уровне СРБ. В случаях развития рецидивов следует прилагать все усилия, чтобы не увеличивать дозы или не возобновлять терапию кортикостероидами.

Новые терапевтические альтернативы для лечения рецидивирующего перикардита включают, в частности, иммуносупрессивную терапию, например – азатиоприн, внутривенный иммуноглобулин (Ig) и антагонист интерлейкина-1 (анакинра) (табл. 5).

Указывается, что у пациентов с рефрактерным рецидивирующим перикардитом перикардиотомия может быть рассмотрена в дополнение к медикаментозному лечению.

Таблица 1. Противовоспалительная терапия острого перикардита

Препарат	Обычные дозы	Продолжительность	Снижение дозы
АСК	750-1000 мг каждые 8 ч	1-2 нед	Снижение дозы на 250-500 мг каждые 1-2 нед
Ибупрофен	600 мг каждые 8 ч	1-2 нед	Снижение дозы на 200-400 мг каждые 1-2 нед
Колхицин	0,5 мг 1 раз/день (<70 кг) или 0,5 мг 2 раза/день (≥70 кг)	3 мес	Не обязательно, или по 0,5 мг каждый 2-й день (<70 кг) или 0,5 мг один раз/день (≥70 кг) в последние недели

Определены ли предикторы негативного прогноза при перикардитах?

– Выделены большие и малые предикторы негативного прогноза у пациентов с перикардитом. К большим критериям относятся: лихорадка >38°С, подострое начало, значительный перикардиальный выпот (>20 мм), тампонада сердца, недостаточный ответ на аспирин и НПВП в течение 7 дней. Малые критерии неблагоприятного прогноза – миокардит, иммуносупрессия, травма, лечение пероральными антикоагулянтами.

Частота тяжелых осложнений у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом относительно

Таблица 2. Лечение острого перикардита

Рекомендации	класс	уровень
АСК/НПВП рекомендованы как первая линия терапии острого перикардита с гастропротекцией	I	A
Колхицин рекомендован как первая линия терапии острого перикардита в качестве дополнения к терапии аспирином/НПВП	I	A
Длительность терапии и оценка ее эффективности по уровню СРБ	IIA	C
Низкие дозы кортикостероидов в лечении острого перикардита в случаях противопоказания/неэффективности аспирина/НПВП и колхицина (вторая линия терапии)	IIA	C
Запрет физических нагрузок у не спортсменов с острым перикардитом до исчезновения симптомов, нормализации СРБ, ЭКГ и ЭхоКГ	IIA	C
У спортсменов запрет по крайней мере на 3 мес	IIA	C

Таблица 3. Противовоспалительная терапия рецидивирующего перикардита

Препарат	Обычные дозы	Продолжительность	Снижение дозы
АСК	500-1000 мг каждые 6-8 ч (1,5-4 г/день)	Нед-мес	Снижение дозы на 250-500 мг каждые 1-2 нед
Ибупрофен	600 мг каждые 8 ч (1200-2400 мг)	Нед-мес	Снижение дозы на 200-400 мг каждые 1-2 нед
Индометацин	25-50 мг каждые 8 ч: начинать с мин. доз и титровать	Нед-мес	Снижение дозы на 25 мг каждые 1-2 нед
Колхицин	0.,5 мг 2 р/день или 0,5 мг/день (<70 кг или не переносящих более высокие дозы)	≥6 мес	Не обязательно, или по 0,5 мг каждый 2-й день (<70 кг) или 0,5 мг один раз/день (≥70 кг) в последние недели

невысока. Сердечная тампонада возникает редко, в основном – на первых этапах развития заболевания.

На какие аспекты диагностики и лечения перикардиального выпота следует обратить внимание?

– В зависимости от характера течения выделяют острый, подострый и хронический (>3 мес) выпот в перикард, который может быть циркулярным или локальным. Диагностика перикардиального выпота осуществляется в основном с помощью трансторакальной ЭхоКГ, которая рекомендована всем пациентам с подозрением на выпот в перикард как наиболее доступный метод.

Оценка размера выпота основывается на измерении наибольшего диастолического эхо-свободного пространства из нескольких ЭхоКГ доступов. Незначительные идиопатические выпоты (<10 мм) (рис. 1) протекают обычно бессимптомно, имеют в целом хороший прогноз и не требуют специфического контроля. Умеренные (10-20 мм) (рис. 2) и значительные выпоты (>20 мм) (рис. 3) могут в дальнейшем эволюционировать по направлению к сердечной тампонаде, поэтому ЭхоКГ-исследование необходимо выполнять каждые 6 мес у пациентов с умеренным выпотом и каждые 3-6 мес – у больных с тяжелым выпотом.

У больных с подозрением на выпот в перикард с вовлечением легких и плевры рекомендовано проведение рентгенологического исследования.

В ходе наблюдения за пациентами с перикардиальным выпотом следует осуществлять оценку симптомов, динамики маркеров воспаления (СРБ). КТ и МРТ рассматриваются при подозрении на локальный перикардиальный выпот, утолщение перикарда и ассоциированную патологию органов грудной клетки. После обнаружения перикардиального выпота в первую очередь следует оценить его размер и уточнить наличие заболеваний (сердечно-сосудистых или системных), с которыми он может быть связан.

Комбинированная противовоспалительная терапия (АСК/НПВП/колхицин) рекомендована при сочетании перикардиального выпота с системным воспалением. К сожалению, на сегодня не определены терапевтические методы, которые позволяли бы эффективно влиять на изолированный перикардиальный выпот. При отсутствии

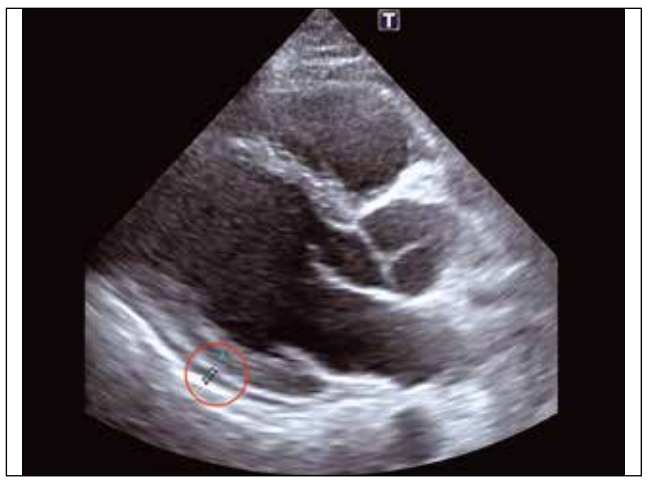


Рис. 1. ЭхоКГ: незначительный перикардиальный выпот

Рис. 2. ЭхоКГ: умеренный перикардиальный выпот

Рис. 3. ЭхоКГ: значительный перикардиальный выпот

Таблица 4. Снижение доз преднизолона

Начальные дозы 0,25-0,50 мг/кг/день **	Снижение***
>50 мг	10 мг/день каждые 1-2 нед
50-25 мг	5-10 мг/день каждые 1-2 нед
25-15 мг	2,5 мг/день каждые 2-4
<15 мг	1,25-2,5 мг/день каждые 2-6 нед

*преднизолон 25 мг = метилпреднизолон 20 мг
** избегать больших доз, кроме специальных случаев, только несколько дней с быстрым снижением до 25 мг/день
*** каждое снижение дозы только при отсутствии симптомов и нормализации СРБ, особенно для доз <25 мг/день

Таблица 5. Лечение рецидивирующего перикардита

Рекомендации	класс	уровень
АСК/НПВП рекомендованы как базисное лечение в полных дозах до исчезновения симптомов	I	A
Колхицин в течение 6 мес (0,5 мг 2 р/день или 0,5 мг/день для пациентов <70 кг или не переносящих более высокие дозы) рекомендован в дополнение к терапии аспирином/НПВП	I	A
Более длительное применение колхицина (>6 мес) рассматривается в некоторых случаях в соответствии с клиническим результатом	IIA	C
В/в Ig, анакинра или азатиоприн рассматриваются в случаях кортикостероид-обусловленного рецидивирующего перикардита у пациентов без эффекта на фоне колхицина	IIA	C

Таблица 6. Медикаментозная терапия перикардита при беременности

Препарат	Сроки беременности		После родов
АСК 500-750 мг каждые 8 ч	<20 нед	>20 нед	грудное вскармливание
НПВП (ибупрофен, индометацин, напроксен)	первый выбор	противопоказаны	предпочтительно не назначать
Парацетамол	разрешен		разрешен
Преднизолон 2,5-10 мг /день	разрешен	разрешен	разрешен
Колхицин	противопоказан	противопоказан	противопоказан

воспаления НПВП, колхицин и кортикостероиды в целом неэффективны. При симптомном умеренно выраженном выпоте без ответа на медикаментозную терапию и при подозрении на неизвестную бактериальную или неопластическую этиологию показаны перикардиоцентез или хирургическое вмешательство.

При клиническом подозрении на тампонаду сердца ЭхоКГ рекомендована как первый визуализирующий метод для оценки размера, локализации и степени влияния на гемодинамику перикардиального выпота. Для лечения тампонады сердца рекомендовано срочное проведение перикардиоцентеза или хирургического вмешательства. Вазодилататоры и диуретики не должны использоваться при наличии тампонады сердца.

Отдельный раздел в новых рекомендациях ЕОК посвящен перикардиту, ассоциированному с миокардитом. Какие рекомендации даны по лечению таких пациентов?

– Перикардит и миокардит имеют общую этиологию, и, действительно, у ряда больных мы наблюдаем сочетанное воспаление перикарда и миокарда. Для обозначения сочетанной воспалительной патологии перикарда и миокарда введен термин «миоперикардит». Миоперикардит протекает с классической симптоматикой в виде боли в грудной клетке, ассоциированной с другими признаками перикардита (шум перикарда, подъем сегмента ST, выпот в перикард), и повышением уровня маркеров повреждения миокарда (тропонинов). Многие случаи миоперикардита протекают субклинически. Термином «миоперикардит» обозначают первичный перикардиальный синдром с незначительными симптомами поражения миокарда. Термин «перимиокардит» указывает на преобладание симптомов миокардита.

Клинический диагноз миоперикардита может выставляться у пациентов с острым перикардитом и повышенным уровнем маркеров повреждения миокарда (тропонин I или T, MB-фракция креатинфосфокиназы) без ухудшения функции левого желудочка (ЛЖ) по данным ЭхоКГ или МРТ. Перимиокардит диагностируется у пациентов с клиническими симптомами острого перикардита, повышенным уровнем маркеров повреждения миокарда и локальным или диффузным ухудшением функции ЛЖ, согласно данным ЭхоКГ или МРТ. Обоснованием для этих диагностических критериев служит тот факт, что для перикардита или доминирующего перикардиального воспаления не характерно существенное ухудшение функции миокарда и нарушение сократительной функции ЛЖ в отличие от воспаления миокарда.

При перикардите, ассоциированном с миокардитом, рекомендовано проведение коронаровентрикулографии для исключения острого коронарного синдрома (ОКС).

Лечение при миоперикардите такое же, как при перикардите. Некоторые авторы рекомендуют уменьшение дозы НПВП, поскольку на моделях животных эти препараты неэффективны, могут поддерживать воспаление и увеличивать смертность. Однако эти данные устарели, и возможность экстраполяции результатов экспериментальных исследований на клиническую практику остается спорной. На сегодня также нет достаточного количества данных, которые обосновывали бы прием колхицина у таких пациентов. Проводится эмпирическая противовоспалительная терапия (наиболее низкие эффективные дозы) для купирования болевого синдрома. Важными являются неспецифические рекомендации для пациентов с миоперикардитом и перимиокардитом, например, отказ от физических нагрузок сверх обычной нормальной активности у всех больных как минимум на протяжении 6 мес. Что касается прогноза, то, в отличие от ОКС, повышенный уровень тропонинов и наличие миокардиальных симптомов не связаны с ухудшением прогноза у пациентов с перикардитом.

Поскольку мы затронули тему миокардита, хотелось бы уточнить вопрос, вызывающий сегодня затруднение у практических врачей: существует ли аналог термину «воспалительная кардиомиопатия», который присутствует в европейском консенсусном документе по диагностике и лечению миокардита?

– Появление терминов, которые обсуждались в предыдущем вопросе, привело к обновлению рабочей группой по болезням миокарда, перикарда и эндокарда Ассоциации кардиологов Украины классификации миокардита, которая была утверждена на последнем конгрессе кардиологов Украины и выглядит следующим образом.

I. Варианты течения (острый, подострый, хронический, миокардиофиброз).

II. Распространенность (изолированный, диффузный).

III. Этиология (с установленной этиологией, неуточненный).

IV. Осложнения (миоперикардит, перимиокардит).

V. СН III стадия, I-IV функциональный класс:

– с систолической дисфункцией ЛЖ;

– без систолической дисфункции ЛЖ.

Термин «воспалительная кардиомиопатия» отсутствует в МКБ и поэтому не может кодироваться. В нашей классификации этому термину соответствует «миокардит с систолической дисфункцией ЛЖ».

Включены ли в новое руководство ЕОК специфические рекомендации по лечению перикардита у особенных категорий пациентов?

– Последние данные в этой области свидетельствуют о возможности разработки рекомендаций по лечению перикардита в зависимости от возраста и гендерных различий. В частности, в новое руководство ЕОК включены рекомендации по лечению перикардита у беременных (табл. 6).

Существуют ли нерешенные вопросы в области диагностики и лечения болезней перикарда?

– Таких вопросов достаточно много, и к их числу относятся следующие:

- Патофизиология и факторы риска развития рецидивов перикардита. Что является действительно «идиопатическим рецидивирующим перикардитом»?
- Какие еще методы, помимо применения колхицина, могут быть эффективными в предотвращении рецидива перикардита?
- Какова оптимальная продолжительность лечения для пациентов с болезнями перикарда?
- Действительно ли ограничение упражнений является необходимым для пациентов с острым и рецидивирующим перикардитом?
- Каковы долговременные исходы у больных с миоперикардитом и перимиокардитом?
- Этиология и патофизиология изолированного перикардиального выпота.
- Каковы роль и значение интраперикардиальных вмешательств?
- Оптимальное время для хирургических вмешательств при болезнях перикарда.

Продолжающиеся клинические исследования в области диагностики и лечения болезней перикарда позволяют надеяться, что мы получим ответы на эти вопросы, и врачи будут обеспечены необходимыми диагностическими и терапевтическими инструментами для индивидуализированного ведения пациентов и улучшения их прогноза.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

The Grand Courses project в Украине:
эксперты – практическим врачам

13-14 ноября в г. Киеве Европейским обществом кардиологов (ЕОК) совместно с Ассоциацией кардиологов Украины (АКУ) при спонсорской поддержке компании BerlinChemie Menarini был организован и проведен образовательный курс лекций ведущих украинских и европейских ученых-кардиологов. Подобные образовательные курсы проводятся в странах – ассоциированных членах ЕОК на протяжении последних двух лет с целью предоставления врачам информации о новых направлениях в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний и организации более эффективной борьбы с ними.

Открывая образовательный курс, **экс-президент ЕОК, профессор Панос Вардас (Университетская клиника Ираклиона, Греция)** обратил внимание врачей на важную роль рекомендаций, разрабатываемых на основе данных доказательной медицины, для клинической практики. Как отметил профессор П. Вардас, рекомендации должны стать эффективным инструментом для более быстрого достижения намеченных целей лечения, однако роль врача не становится сегодня менее значимой. В ряде ситуаций специалист должен уметь принимать самостоятельное решение, руководствуясь не только рекомендациями, но также собственным опытом и информацией об индивидуальных особенностях пациента и свойствах препарата, который он планирует назначить.

Образовательный курс включил научные секции, посвященные лечению и профилактике ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности (СН). Значительное место в выступлениях экспертов было уделено возможностям, связанным с применением ранолазина – антиангинального препарата, недавно зарегистрированного в Украине для лечения стабильной ИБС.

Докладчики отметили, что актуальной проблемой в лечении стабильной ИБС является недостаточная эффективность антиангинальной терапии в снижении частоты приступов стенокардии и повышении толерантности к физической нагрузке, в связи с чем особого внимания заслуживают дополнительные пути влияния на механизмы возникновения стенокардии.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и гериатрии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Виктория Юрьевна Приходько в своем докладе рассмотрела различные механизмы возникновения и прогрессирования ишемии миокарда, являющейся причиной ангинозных приступов.

К таким механизмам, помимо стеноза коронарных артерий, относится нарушение регуляции их тонуса; нарушение микроциркуляции вследствие эндотелиальной дисфункции, приводящей к снижению продукции NO; изменение реологических свойств крови. Усугублению ишемии миокарда способствуют также развитие гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), нарушение диастолического расслабления и экстравазальная компрессия. Ишемия обусловливает нарушение сложных биохимических процессов внутри кардиомиоцита, которые становятся важным звеном в ишемическом каскаде.

Большое внимание сегодня уделяют роли внутриклеточного ионного дисбаланса. В условиях ишемии нарушается работа калиевых и натриевых каналов кардиомиоцитов. Большая часть натриевых каналов остаются открытыми после фазы деполяризации, таким образом, поздний ток натрия в клетку увеличивается. Внутриклеточное накопление натрия приводит к перегрузке кардиомиоцитов кальцием, что, в свою очередь, вызывает механическую дисфункцию миокарда (повышение диастолического напряжения, ухудшение сократимости), электрическую нестабильность (увеличение риска возникновения аритмий). Несоответствие между поступлением и потреблением миокардом кислорода приводит к запуску ишемического каскада, начинающегося локальной ишемией. Как следствие – возникает систолическая и диастолическая дисфункция, изменяются показатели электрокардиографии, возникают симптомы стенокардии.

Таким образом, восстановление внутриклеточного ионного баланса рассматривают как перспективный патогенетический подход в лечении стабильной стенокардии.

Профессор Петр Видимский (университетская клиника «Краловскэ Виноградy», Чехия) выступил с докладом о механизмах действия различных антиангинальных препаратов.

В современном руководстве ЕОК по лечению стабильной стенокардии в качестве препаратов первой линии рекомендованы для контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) и симптомов стенокардии бета-адреноблокаторы (БАБ) и блокаторы кальциевых каналов (БКК); для быстрого купирования приступов стенокардии – нитраты короткого действия. В качестве второй линии терапии рекомендованы нитраты длительного действия, ранолазин, ивабрадин, никорандил*, триметазидин.

Монотерапия БАБ во многих случаях оказывается недостаточной, и для оптимизации антиангинальной терапии мы назначаем комбинации антиангинальных средств, чаще всего – БАБ и БКК. Но даже двойная комбинация препаратов не всегда приводит к ожидаемому увеличению эффективности антиангинального лечения. Таким образом, результаты борьбы с симптомами стенокардии во многих случаях неудовлетворительны, и нам необходимы новые цели и новые подходы для повышения эффективности лечения.

В связи с этим следует обратить внимание на препараты второго ряда в лечении стенокардии. В частности, большой интерес вызывает блокатор поздних натриевых каналов ранолазин.

Основным механизмом действия ранолазина является селективная блокада позднего тока натрия в клетку, уменьшение перегрузки кардиомиоцитов кальцием, снижение напряжения стенки миокарда в диастолу, улучшение его метаболизма, что потенциально обеспечивает антиаритмические эффекты препарата. Ранолазин оказывает антиангинальное и антиишемическое действие, не вызывая клинически значимых изменений ЧСС или артериального давления (АД), а прекращение его приема не сопровождается развитием синдрома отмены.

В европейских, американских и британских руководствах ранолазин занимает приблизительно одинаковые позиции и рекомендован в качестве дополнительной терапии к традиционным антиангинальным средствам, а также для лечения пациентов со стабильной стенокардией при неэффективности/непереносимости БАБ и БКК или наличии противопоказаний к применению этих препаратов. В настоящее время ранолазин зарегистрирован в качестве дополнительной антиангинальной терапии при стабильной стенокардии во многих странах мира – США, Канаде, странах Западной и Восточной Европы, Ближнего Востока, Латинской Америки, в Великобритании и Швейцарии.

В ходе дискуссии, посвященной путям повышения эффективности лечения стабильной стенокардии, выступил профессор П. Вардас, который отметил, что ранолазин выглядит как наиболее перспективный препарат среди средств второй линии лечения стабильной стенокардии, поскольку использование ивабрадина в настоящее время показано только пациентам с синусовым ритмом и ЧСС ≥70 уд/мин.

Ранолазин, в отличие от ивабрадина, можно применять у пациентов с ЧСС <70 уд/мин, а также у пациентов с ФП на фоне стабильной ИБС.

Еще одной группой пациентов, которые могут получить пользу от применения ранолазина, являются больные с сахарным диабетом (СД) 2 типа. На сегодня получены данные о позитивном влиянии ранолазина на метаболизм глюкозы, в частности – его способности самостоятельно снижать уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}).

Результаты одного из исследований, подтверждающих наличие данного эффекта у ранолазина, были представлены на последнем конгрессе Американской диабетической ассоциации (Michael O'Riordan, 2015). В этом исследовании ранолазин продемонстрировал способность снижать уровень гликозилированного гемоглобина у пациентов с СД 2 типа при использовании в монотерапии или в комбинации с глимепиридом. Безусловно, необходимо проведение дополнительных исследований для понимания механизмов данного эффекта ранолазина. Но уже сегодня есть все основания полагать, что у пациентов со стабильной ИБС, тяжелой стенокардией и, особенно, – с СД 2 типа и/или аритмиями добавление ранолазина в схему антиангинальной терапии является оптимальным подходом, который поможет решить проблему недостаточной эффективности лечения симптомов стенокардии и принесет дополнительную пользу в виде снижения уровня гликозилированного гемоглобина и риска развития аритмий.

Доктор медицинских наук, профессор Елена Геннадьевна Несукай (отдел некоронарных болезней сердца и ревматологии ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины) представила доклад о состоянии проблемы СН в Украине и в мире.

СН – состояние, при котором насосная функция сердца при нормальном давлении наполнения желудочков не может обеспечить доставку кислорода и питательных веществ тканям соответственно потребностям их метаболизма или это достигается только за счет увеличения давления наполнения. Независимо от ее варианта хроническая СН (ХСН) относится к синдромам с неблагоприятным прогнозом. ХСН существенно ухудшает качество и уменьшает продолжительность жизни: в исследованиях показано, что выживаемость у женщин с СН ниже таковой при ИМ и раке яичников. Вопросы повышения эффективности лечения этого синдрома с каждым годом становятся все более острыми в связи с улучшением выживаемости пациентов после ИМ и реваскуляризации миокарда, значительная часть которых пополняет когорту больных с ХСН. По данным исследования NHANES III, распространенность ХСН в США среди лиц в возрасте 65-74 года составляет около 7%, а в более старшей возрастной когорте – почти 10%. Результаты украинского проспективного исследования, включившего почти 1,5 тыс. пациентов, обращавшихся к кардиологам по поводу приступов стабильной стенокардии, показали, что 91% из них имели СН различной степени тяжести (Е.Г. Несукай и соавт., 2014). Большой вклад в увеличение риска развития СН у пациентов с ИБС вносит артериальная гипертензия – АГ (D. Levy, 1991); у женщин большое значение имеет также наличие СД, ожирения, заболеваний почек (исследование HERS). Первый Украинский национальный срез оказания кардиологической помощи пациентам с СН продемонстрировал, что

*никорандил не зарегистрирован в Украине.

наиболее частой причиной развития СН в Украине являются ИБС и АГ, что совпадает с европейскими и мировыми данными (Л.Г. Воронков, 2012).

Основными задачами в лечении ХСН являются:

– по возможности устранение или коррекция этиологического фактора (для I стадии ХСН);

– устранение или уменьшение выраженности клинической симптоматики, улучшение качества жизни (для IIA-III стадии ХСН);

– предупреждение госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН или других сердечно-сосудистых причин (для I-III стадий ХСН);

– увеличение продолжительности жизни (для I-III стадий ХСН).

В схему стандартной терапии СН с систолической дисфункцией сегодня включены диуретики (для уменьшения симптомов застоя), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и БАБ (для снижения риска смерти). Однако даже при назначении пациентам современной терапии, полностью соответствующей действующим рекомендациям, риск декомпенсации состояния, сердечно-сосудистых осложнений и смерти остается достаточно высоким. Среди наиболее частых причин госпитализации пациентов с СН – возникновение отеков, приступов стенокардии и аритмии. Важными провоцирующими факторами декомпенсации СН, требующей госпитализации, являются повышенное употребление соли; избыточная нагрузка жидкостью; неоправданное уменьшение дозы или прекращение приема препаратов; инфекционные заболевания; состояния, требующие увеличения сердечного выброса (анемия, тиреотоксикоз, жаркий и влажный климат); нарастающая ишемия миокарда, прием кардиодепрессантов (алкоголь, БАБ в избыточных дозах, дизопирамид); нестероидных противовоспалительных препаратов.

Между тем, госпитализации у больных с СН, связанные с декомпенсацией состояния, являются независимым предиктором неблагоприятных исходов (S. Setoguchi et al., 2007).

Профессор Е.Г. Несукай уделила также внимание проблемам лечения пациентов с СН с сохраненной систолической функцией. Это один из наиболее сложных вопросов в области кардиологии, поскольку для данного состояния не доказана эффективность препаратов, используемых для улучшения прогноза больных с СН с систолической дисфункцией (ИАПФ и БАБ), а назначение диуретиков требует большой осторожности. Принципы лечения СН с сохраненной систолической функцией преимущественно имеют эмпирический характер и основаны на патофизиологических механизмах формирования этого состояния и коррекции факторов, приводящих к диастолической дисфункции ЛЖ или усугубляющих ее. В связи с этим значительный интерес представляют результаты новых исследований, в которых изучаются возможности повышения эффективности лечения СН.

Одним из таких исследований стала работа G.L. Murrey и соавт., результаты которой были представлены на последнем конгрессе ЕОК в Лондоне (2015). В этом исследовании изучали эффекты ранолазина в дозе 1000 мг 2 раза в сутки, назначенного в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии пациентам с СН II-IV функционального класса (ФК) по NYHA. В исследование были включены больные с сохраненной и сниженной ФВ (>40% или <40%). Срок наблюдения составил 2 года. Согласно полученным результатам добавление ранолазина к оптимальному лечению СН приводило к увеличению ФВ независимо от ее исходных значений, а также к снижению высокого симпато-вагусного соотношения. В группе больных, не получавших ранолазин, ФВ не изменялась. Но самое главное, что в конце срока наблюдения у пациентов, принимавших ранолазин, отмечено снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений, аритмий, смерти и госпитализаций по поводу СН.

Профессор Е.Г. Несукай подчеркнула, что в улучшении результатов лечения пациентов с СН важную роль играет преемственность и связь между различными уровнями системы здравоохранения – от специализированных учреждений, где используются высокотехнологические методы лечения, до амбулаторно-поликлинических отделений. Только при этом условии можно обеспечить согласованность действий всех специалистов и сохранение пациентами приверженности к назначенной терапии.

Заведующая кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской национальной академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Вера Иосифовна Целуйко рассказала о факторах, влияющих на развитие и прогрессирование СН у пациентов после инфаркта миокарда (ИМ) и способах воздействия на них.

Своевременное открытие инфаркт-зависимой артерии не всегда означает полный успех в лечении пациента с ИМ, поскольку на риск развития СН влияют дополнительные факторы, такие как степень восстановления перфузии миокарда и постинфарктное ремоделирование.

Для профилактики постинфарктного ремоделирования назначаются прежде всего ИАПФ, которые показаны всем больным с острым ИМ в первые часы заболевания. Пациентам с ИМ со сниженной фракцией выброса (ФВ) (<40%) или СН показаны также антагонисты альдостерона и БАБ (при наличии специальных показаний).

Важный вопрос – можем ли мы повлиять на степень восстановления перфузии миокарда после процедуры реваскуляризации и располагаем ли дополнительными средствами, помимо антитромботических препаратов и статинов? Актуальность этого вопроса обусловлена тем, что примерно у 30% пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым проводят реваскуляризацию, отмечается недостаточная перфузия миокарда после восстановления кровотока – синдром no-reflow (K.M. Abbo et al., 1995; T. Porter et al., 1998; T.A. Fishell et al., 2004). При ИМ с подъемом сегмента ST частота возникновения этого феномена может достигать 66% от общего числа успешных реваскуляризаций (L. Galiutano et al., 2003). Синдром no-reflow – прогностически неблагоприятный фактор, поскольку недостаточная перфузия миокарда увеличивает объем поражения, риск развития систолической дисфункции, серьезных сердечно-сосудистых осложнений и смерти.

Следует отметить, что попытки повлиять на невосстановленный коронарный кровоток с помощью внутрикоронарного введения сосудорасширяющих средств – аденозина, антагонистов кальция, нитроглицерина, нитропруссида натрия, а также блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов оказались – неуспешными.

Перспективным в этом отношении выглядит ранолазин, который был изучен в исследованиях с проведением ургентных перкутанных коронарных вмешательств (ПКВ) и продемонстрировал достоверное влияние на маркеры повреждения миокарда – креатинкиназу МВ, тропонин I, миоглобин (F. Pelliccia, 2012).

Возможности, связанные с влиянием ранолазина на коронарный кровоток, обсуждались на одном из заседаний, проходившем в рамках сессии Американской ассоциации сердца в этом году. В частности, были представлены результаты исследования RWISE, в котором изучали влияние ранолазина на миокардиальный реперфузионный резерв, и было показано, что его применение улучшает перфузию миокарда у больных с обструктивной ИБС и достоверно не влияет на этот показатель при отсутствии окклюзии коронарной артерии (K. Mehta et. al., 2015).

Возможно, что дальнейшие исследования с использованием ранолазина откроют нам новые перспективы в отношении влияния на результаты лечения пациентов с ИМ.

После завершения образовательного курса мы попросили **профессора В.И. Целуйко** поделиться впечатлениями от мероприятия, а также прокомментировать информацию о возможностях ранолазина – препарата, который в этом году появился на украинском рынке.

Как Вы оцениваете прошедший образовательный курс?

– Мероприятие прошло на очень высоком уровне и было информационно насыщенным: за два дня практические врачи прослушали курс лекций, охвативших большой спектр тем – от роли эндотелиальной дисфункции в развитии сердечно-сосудистого континуума до вопросов диагностики и лечения ХСН.

Блестящие доклады, которые представили известные ученые, продемонстрировали, насколько важно для современных врачей глубоко знать и понимать природу заболеваний – только в этом случае можно эффективно влиять на ранние механизмы их развития. В каждом выступлении звучал важный посыл о том, что главным критерием выбора метода лечения пациентов является наличие доказательной базы эффективности и безопасности. Это требование нашего времени, о котором должны помнить врачи.

Мы благодарны организаторам от ЕОК за сотрудничество и возможность участвовать в европейских научных форумах и образовательных курсах – это способствует своевременному получению новой информации в области лечения сердечно-сосудистых заболеваний и повышению уровня образования наших специалистов. Очень важно, что в ходе прошедшего мероприятия врачи смогли получить ответы экспертов на вопросы, которые возникают в повседневной практике. Не менее ценно, что мы услышали мнение авторитетных ученых о новом для нас препарате – ранолазине (Ранекса), который зарегистрирован в Украине для лечения стабильной стенокардии.

Насколько высока в Украине потребность в новых антиангинальных препаратах?

– В Украине проблема эффективного лечения стабильной стенокардии стоит также остро, как и в других странах, а выбор антиангинальных препаратов ограничен. Часть пациентов не переносят нитраты из-за их побочных эффектов (выраженная головная боль), а у тех, кто может их принимать, рано или поздно развивается толерантность к этим препаратам.

Какие дополнительные возможности предоставляет ранолазин?

– Ранолазин – препарат, который обладает хорошей доказательной базой в лечении стабильной стенокардии и, кроме того, как отметил профессор П. Вардас, он обладает ценным свойством – снижать уровень гликозилированного гемоглобина, следовательно, может иметь дополнительные преимущества у пациентов с нарушениями углеводного обмена и СД 2 типа, распространенность которого постоянно увеличивается. Отмечу, что результаты исследования Michael O'Riordan, представленные в этом году на сессии Американской Диабетической Ассоциации, подтвердили данные более раннего исследования – CARISA, в котором участвовали больные со стабильной стенокардией, но значительная часть из них (приблизительно 23%) имели СД. У этих пациентов добавление ранолазина в дозах 750 мг 2 раза в сутки или 1000 мг 2 раза в сутки к базовой антиангинальной терапии, помимо достижения главных целей лечения (улучшение переносимости физической нагрузки, увеличение времени до возникновения стенокардии и депрессии сегмента ST на 1 мм, снижение количества приступов стенокардии и потребления нитроглицерина), приводило также к значимому и достоверному снижению уровня гликозилированного гемоглобина по сравнению с плацебо. Ранолазин был одинаково эффективен в лечении пациентов с СД как на фоне применения инсулина, так и при приеме пероральных гипогликемических препаратов, а снижение уровня гликозилированного гемоглобина у больных СД 2 типа, принимавших ранолазин, составляло 0,72%, что сопоставимо с эффектом сахароснижающей терапии.

Очень важно, что эффекты ранолазина у пациентов со стабильной ИБС и СД 2 типа изучены в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (TERISA), в котором его назначение в комбинации с двумя другими антиангинальными препаратами способствовало дополнительному снижению частоты приступов стенокардии у всех больных. При этом максимальные преимущества терапии ранолазином отмечены у пациентов с более высоким исходным уровнем HbA_{1c}.

Для меня большой интерес представляют также результаты применения ранолазина в лечении пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. В крупном международном многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании MERLIN-TIMI 36 ранолазин внутривенно, а затем – перорально в дозе 1000 мг 2 р/сут добавляли к стандартной терапии ОКС на протяжении 12 месяцев. Следует отметить, что из всех участников этого исследования 54% имели стенокардию в анамнезе. Большинство больных за месяц до госпитализации имели II и III-IV ФК стенокардии и получали современную фармакотерапию, включающую аспирин, БАБ, статины. Более трети пациентов ранее перенесли реваскуляризацию миокарда.

Показано, что ранолазин эффективен в снижении частоты случаев рецидивов ишемии у пациентов с нестабильной стенокардией или ИМ без подъема сегмента ST, в том числе – при ранней инвазивной стратегии и в подгруппе больных со стенокардией в анамнезе.

Пациенты, принимавшие ранолазин, продемонстрировали более высокие средние показатели по шкале качества жизни и удовлетворенности лечением (анкета SAQ). При приеме ранолазина значительно реже требовалась интенсификация антиангинальной терапии по сравнению с группой плацебо, и, кроме того, ранолазин замедлял ухудшение течения стенокардии (переход в следующий ФК). В исследовании MERLIN-TIMI 36 показан еще один важный эффект ранолазина: снижение частоты возникновения случаев желудочковой тахикардии в первые 7 дней после развития ОКС – частых и опасных нарушений ритма в остром периоде ИМ.

Терапия ранолазином продемонстрировала хороший профиль безопасности без увеличения риска общей смертности, частоты внезапной смерти и документированной симптомной аритмии.

Таким образом, мы можем сегодня влиять на эффективность антиангинальной и антиишемической терапии у пациентов с ИБС, назначая в дополнение к базовому лечению ранолазин. Ранолазин может также служить хорошей альтернативой препаратам первой линии для лечения стабильной стенокардии при их непереносимости.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

Takeda

Ранній
та надійний

контроль АТ порівняно з валсартаном [1]

24-годинний

контроль АТ [2]

Більше
пацієнтів досягають

цільового АТ [3,4]

едарбі™

азилсартан медоксоміл

Усвідом необхідність

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

Діюча речовина: azilsartan medoxomil. **Лікарська форма:** таблетки. **Фармакотерапевтична група:** антагоністи ангіотензину II прямої дії. **Показання:** лікування есенціальної гіпертензії у дорослих. **Побічні реакції:** запаморочення, діарея, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові. **Фармакологічні властивості:** *Фармакодинаміка.* Азилсартан медоксоміл перетворюється на активну молекулу азилсартану, яка виступає селективним агоністом ефектів ангіотензину II за рахунок блокади рецепторів AT_1. *Фармакокінетика:* біодоступність азилсартану медоксомілу 60%. Максимальна концентрація азилсартану у плазмі (C_{max}) досягається через 1,5–3 години. Їжа не впливає на біодоступність азилсартану. Період напіввиведення становить близько 11 годин. **Відпускається:** за рецептом. **Р.п. МОЗ України:** №UA/13312/01/01, №A/13312/01/02, №UA/13312/01/03 від 12.11.13. **Виробник:** Такеда Ірландія Лтд, Ірландія.

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

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

EDAR-FPA-022014-001

Прагматичный подход к выбору антигипертензивного препарата у пациентов с АГ и коморбидной патологией в амбулаторной практике

По материалам XVI Национального конгресса кардиологов Украины (23-25 сентября 2015 года, г. Киев)

Артериальная гипертензия (АГ) – заболевание, которое длится многие годы, и если в самом начале ее развития можно замедлить и даже прервать сердечно-сосудистый континуум, то на более поздних этапах изменения в органах-мишенях становятся необратимыми. Поэтому, подбирая терапию пациенту с АГ, врачу следует использовать прагматичный подход и максимально сократить количество шагов к главной цели – снижению сердечно-сосудистого риска.

О приоритетных задачах ведения больных АГ и об эффективных методах их решения рассказала в ходе своего выступления **доктор медицинских наук, профессор Елена Акиндиновна Коваль (Днепропетровская государственная медицинская академия).**

Назначая пациенту с АГ антигипертензивную терапию, врач должен быть нацелен на выполнение нескольких основных задач.

1. Достижение и удержание целевого уровня артериального давления (АД) с сохранением его физиологических биоритмов.

2. Поиск причин и обязательное преодоление резистентности к терапии в случаях, если она возникает.

3. Предупреждение или замедление поражений органов-мишеней.

4. Обеспечение высокой приверженности пациента к терапии.

У пациентов с АГ и коморбидной патологией решение этих задач затруднено, что связано с влиянием сопутствующих заболеваний (например, сахарного диабета – СД) на контроль АД и с возможными ограничениями в применении некоторых антигипертензивных средств.

Исходя из этих задач, важным моментом является правильный выбор препарата, который будет служить основой антигипертензивной терапии. Наиболее часто среди рекомендуемых препаратов первой линии антигипертензивной терапии, используются средства, модулирующие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а именно: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА).

Выбираемый врачом препарат должен соответствовать следующим требованиям:

– иметь выраженный и длительный (не менее 24 ч) антигипертензивный эффект;

– обладать доказанными органопротекторными свойствами;

– отличаться хорошей переносимостью и отсутствием негативного влияния на течение коморбидной патологии.

Круг поиска такого препарата может быть значительно сужен, если мы сосредоточим свое внимание на современных представителях класса БРА. В исследованиях последних лет получены ответы на многие важные вопросы в области применения БРА. Основные выводы, которые были сделаны международными экспертами в отношении этих препаратов, можно представить следующим образом.

БРА не уступают ИАПФ в эффективности в снижении АД и, следовательно, в уменьшении сердечно-сосудистого риска у больных АГ (рис. 1) (F. J Am. Messerli, 2011).

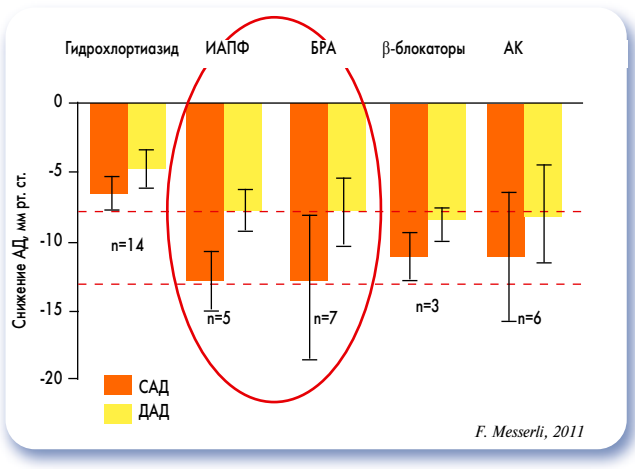


Рис. 1. Антигипертензивная эффективность монотерапии сартанами по данным СМАД (метаанализ рандомизированных исследований)

БРА имеют дополнительные протекторные механизмы, которые могут иметь значение в определенных клинических ситуациях (VAL-HeFT Trial, 2001).

БРА хорошо изучены и продемонстрировали эффективность и безопасность при применении у пациентов с АГ и различными сопутствующими состояниями, в том числе с сердечной недостаточностью (СН), хроническими заболеваниями почек, СД 2 типа (Drug Saf., 2015, 38:33-54). Это особенно важно, учитывая, что наличие данных заболеваний значительно влияет на эффективность контроля АД (MARVAL Study, 2002; RENAAL, 2001).

БРА эффективны в лечении пациентов с диабетической нефропатией, что отражено в современных рекомендациях по лечению пациентов с СД 2 типа. В руководстве Американской диабетической ассоциации (ADA, 2011) БРА наряду с ИАПФ рекомендованы для лечения пациентов с диабетической нефропатией (за исключением беременных) в качестве основных медикаментозных средств для уменьшения/ликвидации альбуминурии (МА). БРА предлагается использовать для лечения больных СД 2 типа с повышенным АД и МА как препараты, которые могут замедлить прогрессирование МА. Отмечено также, что у этой категории пациентов при наличии почечной недостаточности (уровень креатинина крови ≥133 мкмоль/л) БРА способствуют замедлению прогрессирования нефропатии.

Плавное, но выраженное и устойчивое снижение АД на фоне приема БРА может обеспечивать дополнительные преимущества в виде положительного влияния на когнитивные функции и риск развития цереброваскулярных осложнений (M. Levi et al., 2013).

Вопросы о возможном повышении риска развития инфаркта миокарда и опухолевых заболеваний на фоне терапии БРА закрыты после получения результатов крупных метаанализов, свидетельствующих о том, что эти риски не превышают таковые при применении антигипертензивных препаратов других классов (H.M.A. Abraham, C.M. White, W.B. White, 2015).

БРА характеризуются благоприятным профилем безопасности и отличной переносимостью, поэтому их использование значительно повышает шансы на формирование высокой приверженности пациентов к лечению (H.M.A. Abraham, C.M. White, W.B White, 2015).

На последнем пункте хотелось бы остановиться более подробно, поскольку именно высокая приверженность пациентов является одним из главных условий успешной терапии АГ, как и любого другого заболевания. В исследовании P.R. Conlin и соавт. (2010) показано, что к терапии БРА сохраняется наиболее высокая приверженность – 67% в начале лечения и 51% через 4 года приема. Все основные классы антигипертензивных препаратов, в том числе ИАПФ, уступают БРА в этом отношении (Conlin et al., 1999-2010).

Тот факт, что хорошая приверженность к приему препаратов является важным преимуществом антигипертензивной терапии, подтвердили результаты исследования итальянских ученых, проведенного в крупной когорте больных Ломбардии (почти 500 тыс.), принимавших различные классы антигипертензивных средств. В данном исследовании только БРА продемонстрировали лучшую приверженность к терапии по сравнению с ИАПФ, и это ассоциировалось со снижением суммарной частоты неблагоприятных исходов АГ (Corrao, 2008, Lombardia Data-basa).

Следует отметить, что хорошая переносимость антигипертензивных препаратов, назначаемых для постоянного приема, особенно важна для пациентов с удовлетворительным состоянием и самочувствием, без сердечно-сосудистых осложнений в анамнезе. Таким больным трудно осознать, что повышение АД – это реальная угроза развития тяжелых осложнений, поэтому даже небольшое ухудшение качества жизни, обусловленное побочными эффектами антигипертензивного средства, будет поводом для самостоятельного прекращения терапии.

Помимо вышеперечисленных, «базисных» уже хорошо известных преимуществ БРА, нельзя не задуматься и о дополнительных «бонусах», которые мы можем получить при назначении этих препаратов у некоторых категорий пациентов.

Например, БРА можно рассмотреть в качестве предпочтительных препаратов для лечения больных АГ с сопутствующим активным хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ). У таких пациентов назначение ИАПФ может быть нежелательным, учитывая накопление при этом в тканях брадикинина (одного из медиаторов воспаления) и роль воспаления в патогенезе ХОЗЛ (Br J Pharmacol, 2002).

Значительный интерес представляют результаты исследования Mitsuyasu Terashima и соавт. (JACC, 2012), в котором сравнивали возможности одного из современных БРА и антагониста кальция (АК) в снижении выраженности эндотелиальной дисфункции у пациентов, которым были имплантированы стенты с лекарственным покрытием (DES). В этом исследовании БРА продемонстрировал сопоставимый с АК вазопротекторный эффект, уменьшив выраженность эндотелиальной дисфункции и спазма стентированного сосуда в ответ на пробу с ацетилхолином. Авторы исследования также сделали вывод о том, что терапия БРА не оказывает негативного влияния на коллатеральный коронарный кровоток после имплантации DES.

Известно, что эндотелиальная дисфункция у пациентов с DES ассоциируется с развитием вазоспазма и различными осложнениями: инфарктом миокарда, жизнеугрожающими аритмиями, внезапной кардиальной смертью (B.C. Brott, A.S. Anayiotos et al., 2006), тромбозами стентов (M. Togni et al., 2005), и, следовательно, играет ключевую роль в ухудшении долгосрочного прогноза у этих больных (J.E. Deanfield, 2007). Таким образом, можно говорить о дополнительных основаниях для назначения современных БРА пациентам с АГ и различными формами ишемической болезни сердца (ИБС), перенесшим стентирование коронарных артерий. Такой подход поможет без увеличения количества препаратов базисной терапии одновременно обеспечить эффективный контроль АД у гипертензивных пациентов, уменьшить выраженность эндотелиальной дисфункции и снизить риск возникновения спастической стенокардии.

Итак, БРА открывают нам все новые и новые возможности для получения дополнительных полезных эффектов у различных категорий кардиологических пациентов. В современных международных и национальных рекомендациях по лечению АГ БРА рассматриваются как класс препаратов, обладающих совокупными органопротекторными свойствами, выраженность которых отличается у разных препаратов, что, однако, не изменяет подходы к решению клинических ситуаций для различных представителей класса.

Тем не менее на существование значительных фармакологических отличий между представителями класса БРА и возможность влияния этих отличий на сердечно-сосудистые исходы указывали эксперты в ходе недавних международных конгрессов.

Так, например, разница во влиянии БРА на исходы АГ подтверждена в шведском ретроспективном исследовании, в котором сравнили результаты применения двух БРА – лозартана и кандесартана в период с 1999 по 2007 г. по данным 72 клинических центров (S.E. Kjeldsen et al., 2009).

Продолжение на стр. 20.

Прагматичный подход к выбору антигипертензивного препарата у пациентов с АГ и коморбидной патологией в амбулаторной практике

Продолжение. Начало на стр. 19.

Было установлено, что при сопоставимом снижении АД применение кандесартана приводило к большему снижению частоты сердечно-сосудистых событий по сравнению с лозартаном. Авторы исследования сделали вывод, что различные БРА имеют дополнительные протекторные возможности, помимо снижения АД, и отличия в исходах при использовании разных представителей этого класса очевидны.

Кандесартан, продемонстрировавший преимущества во влиянии на сердечно-сосудистые исходы у кардиологических пациентов перед другими БРА, является предшественником нового, улучшенного представителя этого класса – азилсартана (в Украине зарегистрирован как Эдарби®). Данные препараты имеют сходную структуру, за исключением наличия в молекуле азилсартана 5-членного окси-оксадиазольного кольца вместо тетразольного кольца.

Уникальность азилсартана заключается в том, что его химическая структура, в отличие от всех других одобренных сегодня к применению БРА, обеспечивает наиболее стойкую связь с рецепторами ангиотензина II 1 типа (AT_1-рецепторами) и наиболее медленную диссоциацию комплекса блокатор/AT_1-рецептор (M. Ojima et al., 2011), что и определяет в значительной степени длительность и мощность антигипертензивного эффекта препарата.

Для азилсартана накоплена достаточно убедительная доказательная база в отношении эффективности и профиля безопасности – его эффекты изучали в клинических исследованиях, в том числе сравнительных, с общей численностью >7 000 пациентов.

Азилсартан продемонстрировал преимущества в снижении и контроле АД в сравнительных исследованиях с ИАПФ рамиприлом, широко используемым во всем мире валсартаном и новым БРА олмесартаном (W.B. White et al., 2011; G. Bonner et al., 2013).

Антигипертензивная эффективность азилсартана предоставляет дополнительные «бонусы» в контроле АД у больных с предиабетом и СД 2 типа (W. White, 2012) (рис. 2), тем более, что этот препарат, как и другие БРА, обладает благоприятным метаболическим профилем.

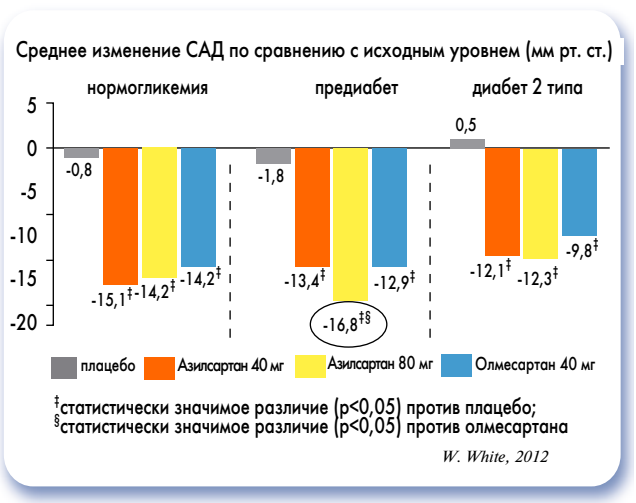


Рис. 2. Снижение САД при терапии азилсартаном и олмесартаном в группе пациентов с сахарным диабетом и предиабетом

Азилсартан относится к мультифункциональным БРА, являясь частичным агонистом ядерных рецепторов PPARγ, которые регулируют метаболизм липидов и углеводов, и антагонистом рецепторов ATR1. Антагонизм к рецепторам ATR1 – один из механизмов повышения чувствительности тканей к инсулину. Установлено также, что азилсартан увеличивает потребление глюкозы инсулинчувствительными тканями у больных с СД (Iwai et al., 2007).

Таким образом, азилсартан одновременно оказывает выраженный антигипертензивный эффект и благоприятно влияет на метаболические показатели.

Учитывая распространенность сочетания АГ и ИБС, важными являются экспериментальные данные о способности азилсартана уменьшать ремоделирование после острого инфаркта миокарда (Y. Nakamura, Suzuki, Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2013). В прямом эксперименте азилсартан при использовании во всех концентрациях снижал экспрессию ингибитора тканевого активатора плазминогена (PAI) в стенке аорты (C.J. French, A.K. Zaman, B.E. Sobel, 2011). Данный эффект приводит к увеличению уровня тканевого активатора плазминогена в местах повреждения сосуда, способствуя уменьшению образования фибрина и, как следствие, – снижению риска развития атерогенных и протромботических изменений в сосудах, стабилизации атеросклеротической бляшки.

Резюмируя вышесказанное, можно заключить, что азилсартан (Эдарби) является мощным оружием в борьбе с АГ на фоне коморбидных состояний.

Азилсартан демонстрирует преимущества в снижении АД перед другими БРА, сохраняя все позитивные черты класса: благоприятный метаболический профиль; кардио-, нефро- и вазопротекторный эффекты.

Таким образом, назначение азилсартана с первых шагов лечения АГ позволит выполнить главное условие для снижения сердечно-сосудистого риска – эффективно контролировать АД, причем у наиболее трудных пациентов – с коморбидными состояниями, которые часто встречаются в реальной практике.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

UA/AZI/1215/0003

Новини

Американская ассоциация сердца (АНА) обращает внимание на гендерные различия сердечно–сосудистых факторов риска и последствий сахарного диабета

В декабре в журнале Circulation опубликовано обращение экспертов АНА, в котором на основании анализа накопленной доказательной базы сделаны важные выводы о более высокой предрасположенности и неблагоприятных исходах сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин с сахарным диабетом (СД) по сравнению с мужчинами. Авторы документа подчеркивают многочисленные гендерные различия связи СД с сердечно-сосудистым здоровьем.

– Профиль кардиоваскулярного риска у женщин с СД, особенно постменопаузального возраста, более неблагоприятный, чем у мужчин: в большей степени нарушается эндотелий-зависимая вазодилатация, отмечается более глубокая атерогенная дислипидемия (в частности, у женщин выше уровень холестерина липопротеинов низкой плотности), протромботический профиль коагуляции, выше распространенность ожирения, артериальной гипертензии (АГ) в возрастной группе 60 лет и старше. Абдоминальное ожирение демонстрирует более сильную связь с сердечно-сосудистой смертностью у женщин по сравнению с мужчинами.

– Женщины с СД 2 типа в 2 раза чаще болеют ишемической болезнью сердца (ИБС), чем мужчины. ИМ возникает у них в более молодом возрасте и ассоциируется с более высокой летальностью, чем у мужчин. Частота достижения реваскуляризации миокарда при выполнении ангиопластики и операций коронарного шунтирования ниже у женщин с СД по сравнению с мужчинами.

– По данным крупного метаанализа (S.A. Peters et al., 2014), у женщин с СД на 27% выше риск развития инсульта, чем у мужчин с сопоставимыми демографическими характеристиками и набором других факторов риска.

– По данным Фремингемского исследования, наличие СД у мужчин ассоциировалось с 2-кратным ростом риска развития СН, а у женщин – с 5-кратным.

– У женщин с СД хуже контролируются уровни глюкозы крови и артериального давления (АД). Причины неясны, поскольку женщины обычно чаще посещают врачей и демонстрируют хорошую приверженность к выполнению назначений.

– Женщины с СД нуждаются в более интенсивных физических нагрузках, чем мужчины, для снижения сердечно-сосудистого риска. По данным исследования Nurses' Health Study, женщинам необходимо как минимум 2 часа физической активности в неделю для значимого влияния на риск.

Эксперты АНА также указывают на существенные пробелы в наших представлениях о патофизиологических причинах гендерных особенностей сердечно-сосудистого здоровья и различиях эффективности стандартных подходов к фармакотерапии у женщин и мужчин. Не до конца ясно, как гормональные различия влияют на риск ССЗ, недостаточно изучено влияние половых гормонов на миокард, гендерные особенности метаболизма глюкозы и инсулина, недостаточно дифференцированы подходы к лечению ССЗ. Например, действующие рекомендации по диагностике, профилактике, фармакотерапии и интервенционному лечению ИБС у женщин эстраполированы из исследований, в которых участвовали преимущественно мужчины. Это указывает на перспективные направления будущих исследований.

J. G.Regensteiner et al. Circulation. 2015; 132: 00-00. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000343.

Более жесткие цели контроля артериального давления, скорее всего, оправданы, однако достигаются высокой ценой: исследование SPRINT

Результаты крупного проспективного исследования SPRINT могут повлиять на действующие рекомендации по достижению целевых уровней АД у пациентов без СД. В исследовании приняли участие 9361 больной с систолическим АД (САД) ≥130 мм рт. ст., факторами сердечно-сосудистого риска, однако без СД. Пациентов рандомизировали в две группы: 1) для достижения целевых значений САД <120 мм рт. ст. (группа интенсивной антигипертензивной терапии); 2) для достижения целевого уровня САД <140 мм рт. ст. (группа стандартного лечения). Комбинированная первичная конечная точка включала развитие инфаркта миокарда (ИМ), других острых коронарных синдромов, инсульта, сердечной недостаточности (СН), а также смерть вследствие сердечно-сосудистых причин.

Через год в группе интенсивной терапии среднее САД составляло 121,4 мм рт. ст., в группе стандартной терапии – 136,2 мм рт. ст. Такие результаты достигались на фоне приема в среднем 2,8 антигипертензивного препарата на пациента и 1,8 лекарственного средства соответственно. Пропорции назначавшихся препаратов по классам были сопоставимыми.

Исследование было досрочно остановлено после срока наблюдения в среднем 2,26 года в связи с достоверно меньшей частотой наступления первичной конечной точки в группе интенсивной антигипертензивной терапии по сравнению с группой стандартной терапии: 1,65% в год против 2,19% в год соответственно. Это означает, что добиваясь более жесткого контроля уровня САД у пациентов без СД, можно дополнительно снизить риск смерти, развития ИМ, инсульта или СН на 25%. При анализе отдельных компонентов конечной точки наибольшее влияние интенсивная терапия оказывала на риск сердечно-сосудистой смерти: достигнуто достоверное снижение на 43%. Смертность вследствие всех причин в группе интенсивного снижения САД также была достоверно ниже – на 27%. При этом более интенсивная терапия закономерно вызывала большее количество специфических побочных эффектов, таких как гипотензия, синкопе, электролитные нарушения, острое поражение почек.

К сильным сторонам исследования SPRINT авторы относят большой размер выборки и ее разнообразие (включая достаточное количество пациентов старше 75 лет), а также успех в достижении требуемого разрыва значений САД между группами. Вместе с тем популяция имела существенные ограничения: в исследование не включались пациенты моложе 50 лет, с СД, инсультами в анамнезе. Результаты исследования SPRINT обосновывают более низкий целевой порог САД, чем рекомендуется в настоящее время для большинства пациентов с АГ. Однако авторы признают, что достижение уровня САД <120 мм рт. ст. в повседневной практике является трудной и затратной задачей. Снижение САД <120 мм рт. ст. было достигнуто менее чем у половины пациентов в группе интенсивной терапии, соответственно у остальных участников указанный порог преодолеть не удалось. Результаты контроля АГ в повседневной практике еще пессимистичнее: в США только у половины пациентов достигаются целевые уровни <140/90 мм рт. ст.

The SPRINT Research Group N Engl J Med 2015; 373:2103-2116 November 26, 2015DOI: 10.1056/NEJMoa1511939

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***

С.М. Фанта, ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова» НАМН Украины, г. Киев

Лечение пациентов с ишемической болезнью сердца и рецидивом стенокардии после операции коронарного шунтирования: современное состояние проблемы

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) становится все более распространенным заболеванием, вызывающим большое количество случаев инвалидизации и смертности трудоспособного населения, а также требующим значительных финансовых затрат, ассоциированных с лечением и реабилитацией пациентов. Одним из наиболее эффективных методов лечения больных с различными формами ИБС является операция коронарного шунтирования (КШ) [1, 2].

С.М. Фанта

Однако, несмотря на эффективность данного метода, в течение последнего десятилетия наблюдается неуклонное увеличение числа пациентов с рецидивом стенокардии (РС), что обусловливает необходимость повторной реваскуляризации [3, 4]. Основными причинами РС считаются прогрессирование ИБС, атеросклеротические и дегенеративно-дистрофические изменения коронарных шунтов, неполная реваскуляризация миокарда при первичном вмешательстве [4, 5].

В связи с этим наиболее актуальными на сегодняшний день являются изучение и применение методов лечения, позволяющих снизить уровень операционного риска и улучшить качество и продолжительность жизни пациентов.

Целью исследования была оценка эффективности различных методов инвазивного лечения и оптимизированной медикаментозной терапии у пациентов с РС после операции КШ.

Материалы и методы исследования

В период с 2005 по 2014 г. в ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова» НАМН Украины было прооперировано 7452 больных с ИБС без клапанной патологии. Из них 250 пациентов были повторно госпитализированы в связи с РС. Результаты комплексного обследования, включая коронаровентрикулографию и шунтографию, использовались в исследовании эффективности различных методов лечения.

По методам лечения все больные были распределены в три группы.

1. Интервенционное лечение (чрескожное коронарное вмешательство – ЧКВ) – 123 пациента; из них 106 мужчин (87%) и 16 женщин (13%), средний возраст больных – 58,4±8,3 года.

2. Хирургическое лечение – 11 пациентов; из них 10 мужчин (90,9%) и 1 женщина (9,1%), средний возраст больных – 57,5±7,1 года.

3. Медикаментозная терапия – 116 пациентов; из них 101 мужчина (87,1%) и 15 женщин (12,9%), средний возраст больных – 57,7±8,3 года.

При первичном КШ 250 пациентам было установлено 723 аортокоронарных шунта, из них 538 (74,4%) аутовенозных и 185 (25,6%) артериальных (левая внутренняя грудная артерия – ЛВГА). Среднее количество шунтов на 1 больного – 2,9. Один аортокоронарный шунт был установлен 20 пациентам (8%), два – 63 больным (25,2%), три – 100 пациентам (40%), четыре – 58 больным (23,2%), пять – 9 (3,6%) пациентам. Полнота реваскуляризации при первичном КШ была достигнута у 225 больных (90%). Зависимость между данным показателем и дальнейшей тактикой лечения пациентов с РС не выявлена (p=0,811).

РС возникал в разные периоды после КШ, от 0,3 до 96 мес (медиана – 21 мес) (рис.).

Динамика количества случаев РС после КШ у больных с разными тактиками лечения отличалась в отдаленном и раннем послеоперационном периоде. Большинство пациентов, которым выполнено повторное хирургическое вмешательство, были госпитализированы в срок до 1 мес, больные, которым проводилась интервенционная и медикаментозная терапия, – в срок до 2-3 и более 4 лет. Клинические данные пациентов, которые были повторно госпитализированы по поводу РС после КШ, представлены в таблице 1.

Результаты повторной шунтографии у больных с РС после операции КШ представлены в таблице 2.

У всех пациентов изучали просвет шунтов по всей длине и исследовали тело шунта, зоны проксимального и дистального анастомозов коронарных шунтов для получения полной информации и оценки функционального состояния исследуемых шунтов. Согласно результатам шунтографии, из 162 нефункционирующих коронарных шунтов 152 не функционировали на уровне тела шунта, 130 – на уровне проксимальных анастомозов шунтов и 147 – в зоне дистального анастомоза с коронарным сосудом (p<0,001).

С помощью ангиографии исследовали наличие стенозов в основном стволе (LM) левой коронарной артерии (ЛКА), передней межжелудочковой (нисходящей) артерии (LAD), диагональной артерии (DIA), огибающей ветви (LCX) и ветви тупого края (ONCX) ЛКА, правой коронарной артерии (RCA).

Сравнение особенностей результатов ангиографической характеристики пациентов с РС, которым в дальнейшем было проведено лечение, не показало существенных различий (табл. 3).

На нативных коронарных сосудах большинство целевых объектов реваскуляризации (TLR) (n=297) локализировались в бассейне LAD – 96 (32,3%), LCX – 69 (23,2%) и RCA – 58 (19,6%). В зоне кровоснабжения DIA и ONCX выполнено 15 (5,0%) и 16 (5,4%) интервенций соответственно, на LM – 43 (14,5%). Анализ TLR на коронарных

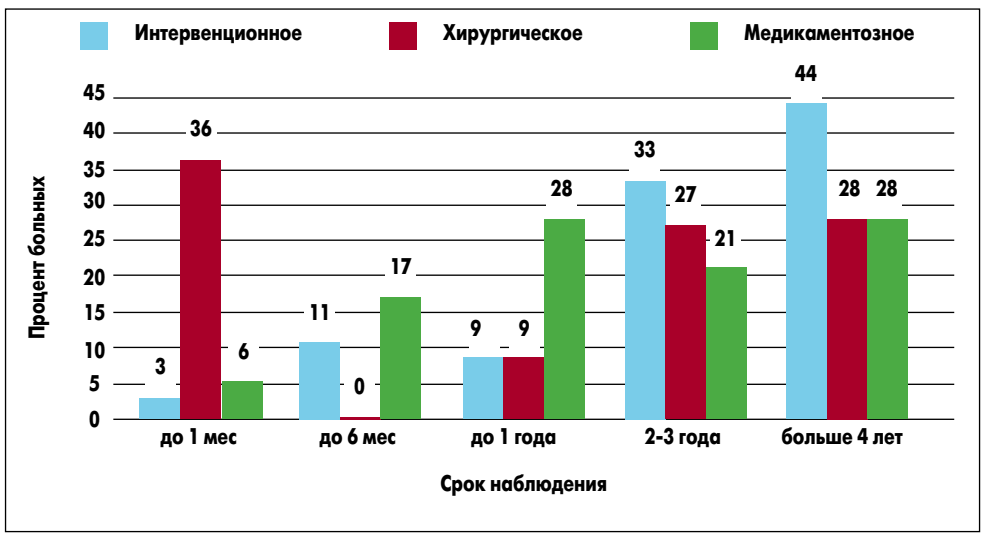


Рис. Сроки РС у пациентов после КШ

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Характеристика		Тип лечения			p
		Интервенционное (n=123)	Хирургическое (n=11)	Медикаментозное (n=116)	
Возраст, лет		58,4+8,3	57,5+7,1	57,7+8,3	0,876
Пол	м	107 (87,0%)	10 (90,9%)	101 (87,1%)	0,931
	ж	16 (13,0%)	1 (9,1%)	15 (12,9%)	
Класс СН по NYHA	I	30 (24,4%)	4 (36,4%)	13 (11,2%)	0,131
	II	18 (14,6%)	1 (9,1%)	8 (6,9%)	
	III	60 (48,8%)	6 (54,5%)	88 (75,9%)	
	IV	13 (10,6%)	0 (0%)	7 (6,0%)	
Артериальная гипертензия		108 (87,8%)	9 (81,8%)	98 (84,5%)	0,237
Сахарный диабет 2 типа		24 (19,5%)	1 (9,1%)	32 (27,6%)	0,438
Ожирение		49 (39,8%)	2 (15,4%)	46 (39,6%)	0,053

Примечание: СН – сердечная недостаточность; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца.

шунтах (n=45) показал, что большинство ЧКВ проведены на графтах аорта-RCA (AO-RCA) – 17 (37,8%) и AO-LCX – 10 (22,2%), в бассейне шунтов ЛВГА-LAD – 6 (13,4%), AO-LAD – 5 (11,1%) вмешательств, AO-DIA и AO-ONCX – 5 (11,1%) и 2 (4,4%) интервенции. Указанное распределение TLR как на нативном русле, так и на коронарных шунтах может свидетельствовать о более частой локализации атеросклеротических поражений в бассейнах RCA и LCX и стимулирует дальнейшее изучение хирургических аспектов на указанных сосудах с целью улучшения отдаленных результатов КШ.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета IBM SPSS Statistics 21.0. Для определения достоверности изменений и межгрупповых различий использован критерий Фишера, статистически значимыми считали различия при p<0,05.

Результаты и их обсуждение

Состояние пациентов с РС после КШ в разных исследуемых группах не отличалось.

По результатам сравнительной характеристики результатов лечения (табл. 4) на госпитальном этапе не наблюдалось летальных исходов. У 5 (4,1%) больных в группе ЧКВ и 4 (3,4%) пациентов, которым проводилось медикаментозное лечение, наблюдалось развитие инфаркта миокарда (ИМ) без зубца Q. В группе повторного КШ у 1 (9,1%) пациента развилось острое нарушение мозгового кровоснабжения (ОНМК), аналогичных осложнений в группе ЧКВ не отмечено. Сохранение симптомов стенокардии в раннем послеоперационном периоде достоверно не отличалось в группах сравнения (по одному пациенту в каждой из групп). Часть пациентов с РС повторно обратились в клинику и нуждались в дальнейшем лечении (табл. 4).

Несмотря на постоянное совершенствование технологий хирургических вмешательств у больных с ИБС, часть пациентов в ближайшие годы и значительное количество больных в отдаленном послеоперационном периоде нуждаются в повторном лечении. У большинства пациентов сохраняется

Продолжение на стр. 22.

С.М. Фанта, ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова» НАМН Украины, г. Киев

Лечение пациентов с ишемической болезнью сердца и рецидивом стенокардии после операции коронарного шунтирования: современное состояние проблемы

Продолжение. Начало на стр. 21.

Таблица 2. Результаты шунтографии у пациентов с РС после КШ

Состояние шунтов	Интервенционное (n=123)		Хирургическое (n=11)		Медикаментозное (n=116)		p
	n	Количество функционирующих/ окклюзированных шунтов	n	Количество функционирующих/ окклюзированных шунтов	n	Количество функционирующих/ окклюзированных шунтов	
Все шунты функционируют	51 (41%)	136/0	3 (27%)	6/0	76 (65%)	194/0	0,001*
Все шунты окклюзированы	1 (1%)	0/2	1 (9%)	0/3	4 (4%)	0/7	0,137
Функционирующие + окклюзированные шунты	71 (58%)	139/98	7 (64%)	12/9	36(31%)	74/43	0,001*

*разница статистически значима на уровне p=0,05

Таблица 3. Ангиографическая характеристика пациентов с РС после КШ

Локализация и количество стенозов		Интервенционное (n=123)	Хирургическое (n=11)	Медикаментозное (n=116)	p
Общее количество пораженных артерий		415 (100%)	58 (100%)	367 (100%)	–
Количество пораженных сосудов	1	8 (6,5%)	2 (18,2%)	14 (12,1%)	0,061
	2	14 (11,4%)	2 (18,2%)	21 (18,1%)	0,161
	3	46 (37,4%)	4 (36,4%)	30 (25,9%)	0,068
	Больше 4	55 (44,7%)	3 (27,3%)	51 (43,9%)	0,054
Локализация поражения (>50%)	LM	29 (23,6%)	1 (9,1%)	17 (14,7%)	0,156
	LAD	87 (70,7%)	9 (81,8%)	76 (65,5%)	0,565
	DIA	66 (53,7%)	4 (36,4%)	64 (55,2%)	0,471
	LCX	67 (54,5%)	6 (54,5%)	53 (45,7%)	0,787
	ONCX	65 (52,8%)	2 (18,2%)	49 (42,2%)	0,054
	RCA	86 (69,9%)	6 (54,5%)	76 (65,5%)	0,224

Таблица 4. Характеристика результатов лечения

Характеристика		Интервенционное (n=123)	Хирургическое (n=11)	Медикаментозное (n=116)
Летальный случай		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ИМ без зубца Q		5 (4,1%)	0 (0%)	4 (3,4%)
ОНМК		0 (0%)	1 (9,1%)	0 (0%)
Повторный РС	1	29 (23,5%)	2 (18,2%)	14 (12,1%)
	2	5 (4,1%)	0 (0%)	3 (2,6%)
	3	3 (2,4%)	0 (0%)	0 (0%)

*разница статистически не значима на уровне p=0,05

достигнутый эффект лечения, необходимость повторной реваскуляризации миокарда в течение первого года составила 18,2% в группе повторного КШ, 23,5% – после ЧКВ и 12,1% – после оптимизированного медикаментозного лечения. Учитывая эти данные, можно сделать вывод, что ни один из исследуемых методов не гарантирует полного избавления от симптомов РС и прогрессирования ИБС.

По результатам нашего исследования, возникновение большинства случаев РС после КШ приходилось на срок более 4 лет, а также 2-3 года после первичного хирургического лечения – медиана срока наблюдения составила 21 мес. Из всех обследованных нами пациентов у 68,2% РС возник именно в данный срок. Это указывает на необходимость изучения причин РС. Наряду с тенденцией к увеличению количества интервенционных вмешательств растет и доля пациентов, направленных на хирургическое лечение РС. Благодаря оптимизации технологического и медикаментозного обеспечения операций и раннего послеоперационного периода, ранней активизации и реабилитации пациентов после ЧКВ и повторного КШ удалось достичь минимизации госпитальной летальности, частоты осложнений и максимально длительного эффекта реваскуляризации у больных с ИБС и РС после КШ. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности хирургического, эндоваскулярного и оптимизированного медикаментозного методов лечения пациентов с ИБС и РС.

Больные с РС после КШ и многососудистым поражением коронарного русла являются наиболее сложной категорией для инвазивного лечения и могут быть подвергнуты с одинаковой вероятностью достижения успеха как повторному хирургическому, так и интервенционному лечению. Последний метод является более целесообразным у лиц молодого возраста с локальным поражением, у которых при прогрессировании атеросклероза в течение жизни велика вероятность проведения дополнительных процедур реваскуляризации. Повторное хирургическое вмешательство представляет гораздо больший риск по сравнению с первичным, в то время как эндоваскулярное лечение сохраняет возможность применения в дальнейшем с равной долей успеха как хирургического, так и интервенционного лечения.

Выводы

1. Современные методы лечения РС после КШ обеспечивают стойкий клинический эффект при относительно невысокой вероятности возникновения острых коронарных осложнений.
2. В ближайшем периоде симптомы стенокардии отсутствуют у 99% пациентов после ЧКВ, у 91% – после операции повторного КШ и у 97% – при оптимизированном медикаментозном лечении.
3. Необходимость повторной реваскуляризации миокарда в течение первого года по результатам лечения больных с РС после КШ составляет 18,1% в группе повторного КШ, 23,5% – при эндоваскулярном лечении и 12,1% – после медикаментозной терапии.
4. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности хирургического, интервенционного и медикаментозного методов лечения пациентов с ИБС и РС после КШ при правильном тактическом подходе и учете локального опыта высокоспециализированного медицинского центра.

Литература

1. Бокерия Л.А. Стентирование как метод лечения больных при возврате стенокардии после операции коронарного шунтирования / Л.А. Бокерия, Б.Г. Алекян, Ю.И. Бузиашвили // Руководство по рентгенэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2008. – С. 623-636.
2. Урсуленко В.И. Тактические и технические аспекты шунтирования коронарных артерий на работающем сердце у проблемных больных ИБС с дефицитом венозных и артериальных трансплантатов / В.И. Урсуленко, А.В. Руденко, В.В. Гутовский // Серце і судини. – 2008. – № 3. – С. 39-51.
3. Панічкін Ю.В. Патофізіологічні основи розвитку рецидиву стенокардії після коронарного шунтування / Ю.В. Панічкін, Д.О. Кузьменко, О.В. Левчишина // Серце і судини. – 2010. – № 4. – С. 96-101.
4. Интервенционная кардиология: коронарная ангиография и стентирование / А.П.Савченко, О.В. Чернявская, Б.А. Руденко, П.А. Болотов. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. – 448 с.
5. Kieser T. Bilateral internal mammary artery grafting in CABG surgery: an extra 20 minutes for an extra 20 years... / Teresa M. Kieser // Eurointerventional. – 2013. – № 8. – P. 899-901.

АНОНС

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 2016 року, м. Вінниця

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

Реєстрація:16 березня 2016 р. з 08:00.

Основні напрями

• 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» (17-те видання, доповнене)

З нагоди святкування 80-річчя з дня заснування кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ВНМУ ім. М.І. Пирогова просимо випускників надіслати свої спогади про навчання на цій кафедрі. Пригадайте зустрічі з викладачами, першу історію хвороби, огляд пацієнта і т. ін. За Вашими матеріалами буде видано книгу «Мої спогади про кафедру пропедевтики». Автор спогадів, що увійдуть до книги, отримає екземпляр видання.

Оргкомітет
Тел.: (096) 924-24-84, (0432) 46-11-27, (067) 877-54-48
Факс: (0432) 43-72-12
E-mail: vitalimotsiuk@gmail.com

«Дні аритмології в Києві»: світовий досвід і реалії вітчизняної практики

19-20 листопада 2015 року в ДУ «Інститут серця МОЗ України» відбулася VII науково-практична конференція Асоціації аритмологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з аритмології і електрофізіології серця «Дні аритмології в Києві». Протягом двох днів провідні вітчизняні експерти обговорювали сучасні тенденції в діагностиці та лікуванні порушень ритму серця, нові рекомендації профільних експертних асоціацій щодо ведення пацієнтів з надшлуночковими та шлуночковими аритміями, проекти нових нормативних документів МОЗ України з фібриляції передсердь (ФП), здобутки та проблеми української інтервенційної кардіології і аритмології.

Перший пленарний день був присвячений питанням хірургічного та інтервенційного лікування гострого коронарного синдрому (ГКС), а також тромбопрофілактики у пацієнтів, які перенесли втручання. Симпозіум «Реваскуляризація міокарда у хворих на ІХС» розпочав **директор ДУ «Інститут серця МОЗ України», член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Борис Михайлович Тодуров**, який представив досвід екстреної хірургічної реваскуляризації у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (ГІМ). Інститут серця МОЗ України у м. Києві є одним із небагатьох вітчизняних кардіоцентрів, які в режимі 24 год на добу приймають хворих із ГКС і здатні надавати повний обсяг спеціалізованої допомоги, у тому числі щодо виконання екстрених інтервенційних і хірургічних втручань у межах часового вікна реваскуляризації міокарда.

Із січня 2011 р. по січень 2015 р. в Інституті серця були екстрено прооперовані 129 пацієнтів із ГІМ у межах 12 год від початку захворювання. У разі виявлення під час ангіографії чітко обмеженого звуження коронарної артерії застосовують стандартну процедуру ендоваскулярного стентування. Потреба у відкритій операції виникає тоді, коли спроба первинної ендоваскулярної реканалізації інфаркт-залежної артерії виявилася неефективною (15 випадків) або коли стентування не дозволяють виконати анатомічні особливості коронарних артерій.

У випадках розвитку кардіогенного шоку унаслідок тяжкого стовбурового ураження (13 випадків серед 129 хворих) використовували апарат екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕСМО), який забезпечує до 100% підтримки кровообігу і дозволяє врятувати пацієнта до успішного завершення процедури стентування або переходу до відкритої реваскуляризації міокарда.

У хворих із кардіогенним шоком або низькою фракцією викиду лівого шлуночка (45 випадків) для тимчасової підтримки гемодинаміки також застосовували внутрішньоаортальну балонну контрапульсацію, яка додає близько 15% до серцевого викиду і дозволяє хворому пережити критичний період.

Серед останніх досягнень клініки – застосування спеціальних оклюдерів для ендоваскулярного закриття розриву міжшлуночкової перегородки. Раніше такі пацієнти швидко помирали через набряк легень та гостру серцеву недостатність (СН). Оперативне закриття дефекту шляхом накладання швів може погіршити стан тканини ішемізованого міокарда.

Операцію аортокоронарного шунтування (АКШ) було виконано у 107 хворих (83%), з них у 9 також виникла потреба у хірургічному відновленні структур мітрального клапана, який постраждав унаслідок ІМ.

Госпітальна летальність становила 12,4%, що є співставним із даними зарубіжних клінік (середній по Україні показник смертності від ІМ – близько 16%). Померли 16 із 129 хворих з тяжкими ІМ, які не мали шансів вижити без хірургічного втручання. Причинами смерті стали кардіогенний шок або гостра мітральна недостатність.

Таким чином, досвід Інституту серця продемонстрував доцільність та ефективність виконання екстреної хірургічної реваскуляризації міокарда у хворих з ГІМ при нестабільній гемодинаміці, у стані кардіогенного шоку або у випадках неефективного інтервенційного лікування.

Завідувач відділення ангіографії ДУ «Інститут серця МОЗ України» Андрій Валерійович Хохлов доповів про результати ендоваскулярного лікування хворих з ГКС.

Ендоваскулярне стентування інфаркт-залежної артерії у межах до 12 год від появи симптомів на сьогодні є стандартом надання допомоги пацієнтам з ГКС із стійким підйомом сегмента ST у кардіологічних клініках, які мають відповідне ангіографічне обладнання та кваліфікований персонал. Виконання первинного черезшкірного втручання показано в термін пізніше 12 год від початку симптомів за наявності постійної ішемії, загрозливої для життя аритмії або якщо біль та зміни на ЕКГ інтермітують, а також хворим з тяжкою гострою лівошлуночковою недостатністю, кардіогенним шоком незалежно від часу появи симптомів.

З 1 січня 2013 р. по 31 грудня 2014 р. в Інституті серця було виконано 794 екстрені інтервенційні реваскуляризації у пацієнтів з ГКС та ГІМ. У 620 хворих було діагностовано ГІМ з елевацією сегмента ST, у 174 – без елевації сегмента ST. Доповідач звернув увагу на те, що близько третини пацієнтів були госпіталізовані в термін пізніше 12 год від появи симптомів. Це пояснюється недостатньо серйозним ставленням наших співгромадян до гострого загрудинного болю, що зумовлює зволікання зі зверненням за медичною допомогою.

У 244 пацієнтів (30,73%) застосовували тромболітичну терапію, її ефективність спостерігалася у 182 випадках (74,6%). За даними ангіографії, односудинне ураження коронарних артерій зареєстровано в 13,65% випадків, двосудинне – в 29,3%, трисудинне – в 57%. Більшість інфарктів уражали передньо-перетинково-верхівкову ділянку лівого шлуночка – ЛШ (46,35%) та задню стінку ЛШ (33,25%). Рідше було діагностовано ГІМ бокової стінки ЛШ (15,04%) та циркулярний ГІМ ЛШ (5,33%).

Стентування однієї коронарної артерії було виконано у 513 пацієнтів (64,57%), двох коронарних артерій – у 251 хворого (31,66%), трьох – у 30 випадках (3,77%).

Доповідач детально розповів про новітні технології ендоваскулярних втручань, які застосовуються у клініці Інституту серця. Це катетери для аспіраційної екстракції тромбів коронарних артерій, а також стенти нового покоління – біодеградуючі судинні каркаси (BVS), які протягом кількох місяців після імплантації повільно повністю розсмоктуються. На сьогодні BVS встановлено вже 22 пацієнтам з ГІМ. У більшості хворих використовуються стенти з лікарським покриттям (DES).

Близько третини пацієнтів на момент госпіталізації мали СН (фракція викиду (ФВ) ЛШ <35%). Із 794 хворих у 54 унаслідок тяжкого ІМ розвинувся кардіогенний шок, який значно ускладнював реваскуляризацію міокарда. У 85 пацієнтів для підтримки гемодинаміки було застосовано внутрішньоаортальну балонну контрапульсацію (середня тривалість – 49±6 год), у 12 випадках – апарат ЕСМО (середня тривалість екстракорпорального кровообігу – 13,6±4,2 год).

Летальність серед хворих з елевацією сегмента ST становила 2,14% (17 пацієнтів); головні причини смерті – кардіогенний шок або гостра мітральна недостатність. Два летальні випадки у групі пацієнтів без елевації сегмента ST зумовлені інсультами.

Таким чином, досвід Інституту серця ще раз доводить, що рання госпіталізація і реваскуляризація міокарда суттєво зменшують смертність та частоту ускладнень у хворих з ГІМ, а використання пристроїв підтримки кровообігу дозволяє рятувати життя пацієнтів із кардіогенним шоком і критичною дисфункцією серця.

Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Функціональна діагностика», завідувач кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Олег Йосипович Жарінов висвітлив терапевтичні аспекти ведення хворих після реваскуляризаційних втручань. Доповідач звернув увагу на те, що до засобів базисної терапії з доведеною користю у вторинній профілактиці не входить жоден власне антиангінальний препарат. Згідно з чинними європейськими рекомендаціями з ведення пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця – ІХС (2013) позитивний вплив на прогноз та профілактична дія щодо серцево-судинних подій доведені для статинів, ацетилсаліцилової кислоти (АСК) та блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, а саме інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) та блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА).

Доповідач представив дані дослідження, проведеного у клініці Інституту серця (Б.М. Тодуров і співавт., 2012), згідно з якими три групи препаратів зменшують імовірність виникнення післяопераційної ФП у хворих, які перенесли АКШ, – ІАПФ, статини і бета-блокатори.

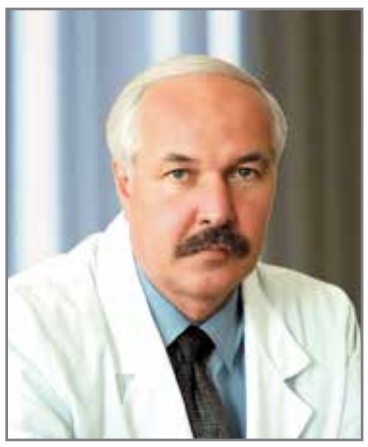
Далі доповідач прокоментував суперечливі моменти антитромботичної терапії у пацієнтів, яким була виконана операція АКШ. Зокрема, чітко не визначено оптимальні терміни подвійної терапії антиагрегантами (АСК + клопідогрель або тикагрелор, або прасугрель) після операцій із штучним кровообігом. У клініці Інституту серця подвійну терапію переважно застосовують протягом 6 міс після втручання.

Наразі широко обговорюються показання до призначення потрійної антитромботичної терапії після планової реваскуляризації або ГКС. Зокрема, така потреба виникає у хворих, які до цього вже приймали пероральні антикоагулянти (наприклад, для профілактики тромбоемболій за наявності ФП).

Продовження на стор. 30.

Фиксированные комбинации препаратов: терапия выбора для больных артериальной гипертензией с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском

У пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и наличием высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых (СС) осложнений актуальным является вопрос выбора оптимальной антигипертензивной терапии. Своим мнением по этому вопросу поделился руководитель отдела атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Михаил Илларионович Лутай.



М.И. Лутай

АГ наряду с курением и гиперхолестеринемией является, с одной стороны, одним из главных факторов риска развития атеросклероза и последующих СС-событий, с другой – самостоятельным заболеванием, которое приводит к специфическим осложнениям. Как правило, к больным высокого сердечно-сосудистого риска относятся лица с наличием АГ и нескольких других факторов риска. Группу очень высокого СС-риска составляют пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или клиническими проявлениями атеросклероза другой локализации, сахарным диабетом (СД) 2-го типа и почечной недостаточностью. В большинстве случаев (60-70%) у таких больных наблюдается АГ. Стойкое повышение артериального давления (АД) значительно ускоряет развитие и прогрессирование атеросклеротического процесса в крупных артериях (аорта, коронарные, сонные, церебральные и др.).

Одним из важных факторов, ускоряющих развитие атеросклероза при повышенном АД, является напряжение сдвига (shear stress) потока крови на сосудистую стенку. В месте бифуркации крупных артерий образуется турбулентное движение крови. В этих условиях снижается shear stress и уменьшается продукция эндотелием NO, что в конечном итоге приводит к дисфункции эндотелия и формированию атеросклеротической бляшки.

Важно различать осложнения, связанные собственно с АГ и поражением органов-мишеней (гипертензивная энцефалопатия, сосудистая деменция, гипертрофия левого желудочка, сердечная недостаточность, первичный нефросклероз, кровоизлияние в сетчатку глаза и др.), и осложнения, которые являются следствием развития атеросклеротического поражения сосудов, – ишемический инсульт, стенокардия, инфаркт миокарда (ИМ), стеноз почечной артерии, перемежающаяся хромота.

Следует подчеркнуть, что если у пациента с АГ появились клинические проявления атеросклероза (прежде всего ИБС), риск последующих СС-осложнений у него значительно возрастает. Так, согласно результатам регистра REACH более высокая частота СС-событий отмечается у больных с клиническими проявлениями атеросклероза (несмотря на более интенсивное лечение) по сравнению с лицами, имеющими множественные факторы риска. По данным международного регистра CLARIFY, основанного на амбулаторной практике, в украинской популяции сочетание АГ и ИБС диагностировано более чем в 78% случаев. Учитывая, что в Украине зарегистрировано 12 млн лиц с АГ и 8 млн – с ИБС (из которых 80% имеют повышение АД), проблема оптимизации терапии пациентов с сочетанием этих заболеваний является актуальной.

Основной проблемой ведения пациентов с АГ и ИБС является плохая приверженность к лечению. Таким больным назначается большое количество лекарственных средств, и использование некоторых из них не всегда бывает оправданным. Полипрагмазия может быть одной из причин плохой приверженности к терапии. В результате пациенты могут самостоятельно прерывать лечение, в том числе жизненно важное, влияющее на прогноз. В таких ситуациях важную роль играет умение врача разработать оптимальную схему терапии с использованием фиксированных комбинаций препаратов, что позволит уменьшить количество принимаемых таблеток.

Использование фиксированных антигипертензивных комбинаций сегодня является стандартным и важнейшим подходом к ведению пациентов с АГ, особенно при наличии высокого и очень высокого СС-риска. Данные международных исследований и регистров демонстрируют, что на современном этапе каждый третий пациент с АГ нуждается в назначении 3 антигипертензивных препаратов. Кроме того, в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) 2013 г. по лечению АГ наиболее рациональными являются комбинации блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с антагонистом кальциевых каналов (АКК) и диуретиком.

? Но какой же блокатор РААС выбрать для лечения пациентов высокого риска – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатор рецепторов ангиотензина (БРА)?

Ответом на этот вопрос могут служить результаты недавнего метаанализа C.A. Dezsi и соавт. (2014), включившего 26 исследований с участием более 108 тыс. пациентов. В этом метаанализе показано, что ИАПФ более значительно уменьшают риск СС-осложнений (ИМ, сердечной недостаточности – СН, инсульта) по сравнению с БРА у лиц высокого СС-риска без СН. При одинаковом с БРА снижении АД ИАПФ продемонстрировали достоверное влияние на кардиоваскулярную и общую смертность (снижение на 10 и 8% соответственно), тогда как у БРА данный эффект практически отсутствовал.

В публикации N.M. Kaplan 2015 г. приводятся результаты двух метаанализов. Один из них включил 13 исследований с участием более 65 тыс. пациентов с АГ. Было показано, что БРА не снижают риск развития ИБС и ИМ у этих больных и не демонстрируют кардиопротекторного действия даже в сравнении с плацебо несмотря на сопоставимую антигипертензивную эффективность с ИАПФ. Второй метаанализ (63 исследования) позволил сделать вывод, что БРА в отличие от ИАПФ не снижают общую и кардиоваскулярную смертность, а также частоту почечных и СС-осложнений у лиц с АГ и СД. Автор публикации подытожил, что назначение БРА является целесообразным только при непереносимости ИАПФ.

Таким образом, **оптимальным выбором у пациентов высокого СС-риска является антигипертензивная комбинация на основе ИАПФ**.

При выборе ИАПФ для лечения пациентов с АГ и ИБС главными критериями являются высокая антигипертензивная эффективность препарата и наличие у него дополнительных ангиопротекторных (антиатеросклеротических) свойств. В этом отношении привлекает внимание ИАПФ периндоприл.

По данным исследования G. Tsoukas (2011), назначение периндоприла (Престариум® 5-10 мг) на протяжении 12 недель пациентам с АГ, у которых АД не контролировалось при монотерапии другими ИАПФ, приводило к дополнительному снижению систолического АД (САД) в среднем на 13,3 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) – на 6,9%. Замена ранее принимаемого пациентом БРА на лечение периндоприлом приводила к снижению САД и ДАД на 16 и 9 мм рт. ст. соответственно. Следует отметить, что эти данные были получены для оригинального периндоприла третбутиламина (Престариум®), использовавшегося в дозах, эквивалентных оригинальному периндоприлу аргинину по 5-10 мг, и их не следует экстраполировать на генерические препараты с неподтвержденной биоэквивалентностью. Что касается биоэквивалентности оригинального периндоприла аргинина в дозе 5-10 мг и оригинального третбутиламина по 4-8 мг, то она доказана и утверждена в процессе регистрации.

Интересно отметить, что удвоение дозы периндоприла (с 5 до 10 мг) обеспечивает дополнительное снижение АД на 50% (M.G. Myers et al., 1996), тогда как при аналогичном повышении дозы, например, другого ИАПФ – рамиприла (с 5 до 10 мг) наблюдается гораздо менее выраженный ответ – дополнительное снижение АД всего на 10% (H.W. Schnaper et al., 1991). При этом антигипертензивный эффект периндоприла по 10 мг превосходит таковой рамиприла в такой же дозе.

Что касается антиатеросклеротического эффекта периндоприла, то лучшим доказательством его наличия является снижение частоты СС-осложнений у пациентов с ИБС. **Периндоприл – один из лучших ИАПФ, обладающих убедительной доказательной базой, которая свидетельствует об эффективности во вторичной профилактике СС-осложнений у пациентов со стабильной ИБС и сохраненной функцией левого желудочка.** В специально спланированном исследовании EUROPA **применение периндоприла (Престариум®) привело к снижению суммарного риска СС-осложнений (смертности, ИМ, остановки сердца) на 20%, риска развития ИМ – на 24%, СН – на 39%**. При этом снижение частоты развития таких событий отмечалось как в группе больных АГ, так и у пациентов с нормальным АД.

Данный эффект эксперты объясняют, прежде всего, наличием у периндоприла (Престариум®) способности улучшать функцию эндотелия и, что важно, уменьшать апоптоз эндотелиальных клеток. В этом отношении периндоприл (Престариум®) продемонстрировал в эксперименте наилучшие результаты по сравнению с другими представителями группы ИАПФ (C. Ceconi et al., 2007). В исследовании PERSPECTIVE, проводившемся в рамках исследования EUROPA, с помощью внутрисосудистого ультразвукового обследования было также показано, что добавление оригинального периндоприла (Престариум®) в дозе 10 мг/сут к стандартной схеме лечения ИБС (ацетилсалициловая кислота + статин) приводит к дополнительному уменьшению площади некальцифицированных атеросклеротических бляшек.

В другом субисследовании – PERTINENT – установлено, что на фоне терапии периндоприлом (Престариум®) достигается оптимальное соотношение уровня брадикинин/ангиотензин II, что также вносит существенный вклад в улучшение эндотелиальной функции, эластических свойств артерий и способствует уменьшению ремоделирования сосудов.

Уникальные свойства периндоприла (Престариум®) клинически реализуются не только в снижении вероятности развития СС-осложнений, но и риска смерти от всех причин.

В одном из крупнейших метаанализов (L.C. van Vark, 2012), который базировался на результатах 20 международных исследований (n = 158 998) по оценке СС-осложнений и смертности у пациентов с АГ, получавших блокаторы РААС (БРА и ИАПФ), было доказано достоверное снижение общей смертности на 10% только на фоне приема ИАПФ. Следует подчеркнуть, что именно уровень общей смертности являлся реальным показателем клинической пользы проводимого лечения. Также в рамках этого метаанализа отдельно оценивали влияние разных ИАПФ на полученные результаты. Выяснилось, что положительный результат в снижении **общей смертности для всего класса ИАПФ был достигнут в основном благодаря лечению с применением периндоприла (Престариум®). Терапия, в рамках которой использовали периндоприл (Престариум®), приводила к достоверному уменьшению общей смертности на 13%** согласно результатам совместного анализа исследований ASCOT-BPLA, ADVANCE и HYVET. В каждом из этих исследований в группе активного лечения у больных АГ периндоприл (Престариум®) применялся в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами. На основании проведенного анализа исследователи пришли к выводу, что влияние антигипертензивного лечения на общую смертность зависит от применения конкретного препарата и не является свойством всех блокаторов РААС.

По данным двух крупных клинических исследований – ASCOT и ACCOMPLISH – комбинация ИАПФ + АКК при лечении АГ позволяет дополнительно снизить риск развития главных СС-осложнений. Так, в ASCOT совместное использование АКК амлодипина и ИАПФ периндоприла у больных АГ высокого риска обеспечило снижение риска развития нефатальных ИМ и смерти от ИБС на 13%; всех коронарных событий – на 13%; общей смертности – на 11%, СС-смертности – на 24%; фатальных и нефатальных инсультов – на 23% по сравнению с применением комбинации бета-блокатора и диуретика. В исследовании ACCOMPLISH лечение пациентов с АГ высокого риска амлодипином в сочетании с ИАПФ привело к снижению риска смерти, ИМ или инсульта на 20% по сравнению с комбинацией ИАПФ + диуретик при одинаковом снижении уровня АД.

Важно понимать, что клинические преимущества комбинации ИАПФ + АКК обусловлены синергическим и взаимодополняющим действием этих препаратов. Как показали результаты анализа P. Verdecchia и соавт. (2005), АКК более эффективно предупреждают инсульты по сравнению с ИАПФ, тогда как ИАПФ имеют преимущества в отношении профилактики развития осложнений ИБС.

Отдельно следует сказать об эффектах комбинации ИАПФ + АКК у пациентов с нарушенной функцией почек (S. Shastri et al., 2010) Известно, что АКК преимущественно действуют на афферентные артериолы почек, вызывая их дилатацию, но не снижают тонус эфферентных артериол. ИАПФ уменьшают гидростатическое давление в клубочках, а также тонус как афферентных, так и эфферентных артериол. Благодаря дилатации приводящих и отводящих сосудов на фоне сочетанного применения ИАПФ и АКК, снижаются клубочковое давление и экскреция альбумина.

Как известно, **в группе АКК одним из наиболее эффективных антигипертензивных средств, доказавших свое ангиопротекторное действие, является амлодипин**.

Рис. 1. Снижение АД при лечении тройной комбинацией препаратов периндоприла аргинин/индапамид/амлодипин (Трипликсам®)* в исследовании PIANIST

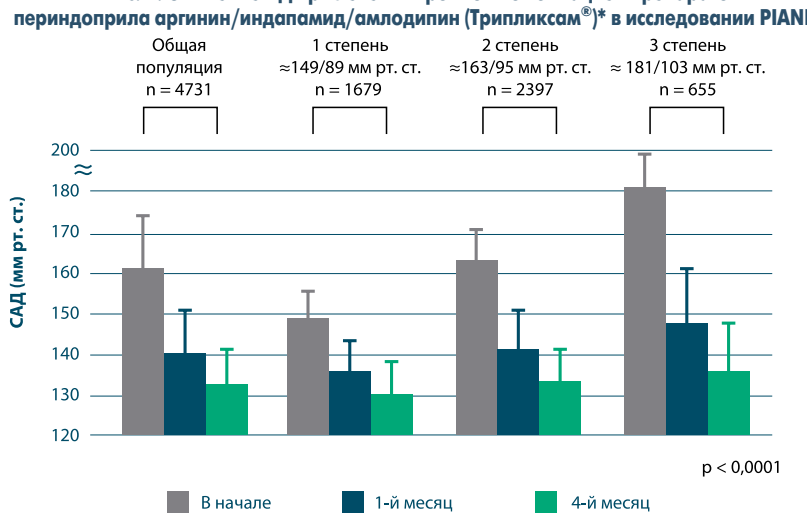


График построен по данным исследования Toth K., on behalf of the PIANIST Investigators. Am J Cardiovasc Drugs. 2014; 14: 137-145. Пациентам назначалась оригинальная фиксированная комбинация периндоприла 10 мг/индапамида 2,5 мг и амлодипин в дозе 2,5; 5 и 10 мг.

Рис. 2. Суточный контроль АД при лечении тройной комбинацией препаратов периндоприла аргинин/индапамид/амлодипин (Трипликсам®)* в исследовании PAINT

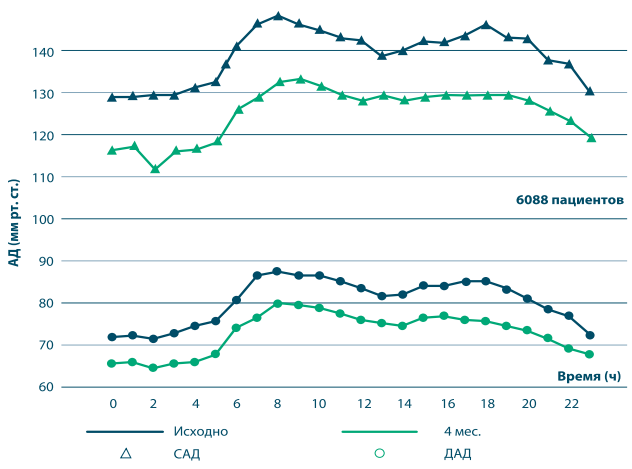


График построен по данным исследования PAINT: Pall D. et al. Clin Drug Invest. 2014; 34: 701-708. Пациентам назначалась оригинальная фиксированная комбинация периндоприла/амлодипина 5/5, 5/10, 10/5 или 10/10 мг и индапамид ретард 1,5 мг.

Что касается применения диуретиков в качестве антигипертензивной терапии, то наиболее рациональным выбором является тиазидоподобный диуретик. В современных международных рекомендациях указано, что в первую очередь следует рассмотреть назначение тиазидоподобного диуретика, например хлорталидона или индапамида замедленного высвобождения (в дозе 1,5 мг один раз в сутки), а не общепринятых тиазидных диуретиков, таких как бендрофлуметиазид или гидрохлортиазид.

Оригинальный индапамид (Арифон®) обладает убедительно доказанными свойствами снижать частоту СС-осложнений у пациентов высокого риска и считается одним из лучших современных диуретиков, которые могут быть включены в схему комбинированного лечения АГ. Индапамид в комбинации с периндоприлом продемонстрировал способность влиять на конечные точки в исследованиях HYVET (уменьшение смертности от инсультов на 39%), ADVANCE (снижение риска кардиоваскулярной и общей смертности на 18 и 14% соответственно), PROGRESS (сокращение на 43% частоты инсультов и на 40% – крупных СС-событий) и PATS (уменьшение частоты инсультов на 29%).

Таким образом, индапамид (Арифон®) – один из лучших диуретиков, который, помимо эффективного снижения АД, уменьшает количество серьезных СС-осложнений и характеризуется «щадящим» метаболическим профилем.

На фармацевтическом рынке Украины **сегодня присутствует фиксированная комбинация трех лучших в своих классах препаратов, таких как периндоприл/индапамид/амлодипин (Трипликсам®)* – с различными вариантами дозировок компонентов. Это позволяет обеспечить более гибкую антигипертензивную терапию у пациентов высокого и очень высокого риска**, нуждающихся в назначении трех антигипертензивных средств.

Высокая эффективность и хорошая переносимость данной комбинации были подтверждены в ходе открытого обсервационного исследования PIANIST при участии 4731 пациента с АГ, которая не контролировалась на фоне предыдущей терапии. Следует отметить, что, несмотря на различные цифры АД (от 150/90 до 180/100 мм рт. ст.), большинство больных имели очень высокий СС-риск: у 36% была диагностирована ИБС, у 15% – заболевание периферических артерий и у 33% – СД 2-го типа. В этом исследовании в условиях повседневной практики у пациентов с высоким или очень высоким СС-риском после 4 месяцев лечения тройной комбинацией препаратов периндоприл/индапамид/амлодипин (Трипликсам®)* наблюдались снижение и контроль АД, которое в среднем уменьшилось к концу срока наблюдения на 26/13 мм рт. ст. (рис. 1).

В исследовании PAINT (2014) с участием более 6 тыс. пациентов было также показано, что терапия тройной комбинацией препаратов периндоприл/индапамид/амлодипин (Трипликсам®)* обеспечивает контроль АД в течение 24 ч (рис. 2). Важно также, что все три компонента фиксированной комбинации – периндоприл, индапамид и амлодипин – обладают благоприятным метаболическим профилем, и их сочетанное применение не приводит к ухудшению метаболических параметров. Так, например, через 4 месяца терапии как в исследовании PIANIST, так и в PAINT не было отмечено ухудшения показателей липидного и углеводного обмена, более того – наблюдалось их достоверное улучшение.

Совместное применение периндоприла, индапамида, амлодипина, кроме антигипертензивного эффекта, обеспечивает улучшение прогноза пациентов. В исследовании ADVANCE, в котором часть пациентов наряду с периндоприлом и индапамидом получали АКК (субисследование ADVANCE-CCB), было показано, что такая терапия приводит к достоверному снижению риска смерти от всех причин на 28%.

У каких же больных следует предпочесть терапию Трипликсамом?

Это пациенты с АГ и высоким риском развития СС-осложнений, у которых невозможно достигнуть целевого уровня АД на фоне приема комбинации двух препаратов, резистентной АГ и плохой приверженности к лечению. Трипликсам® показан также пациентам с АГ и коморбидными состояниями (очень высокий СС-риск), при сочетании ИБС с АГ и СД, ИБС с АГ, АГ и СД, АГ и дисфункцией почек и др.

В заключение следует подчеркнуть, что в Украине 15-20% пациентов с АГ требуют лечения тремя и более антигипертензивными препаратами. Одной из наиболее рациональных является комбинация ИАПФ (периндоприл) + диуретик (индапамид) + АКК (амлодипин). **Данная комбинация доказала свою эффективность в снижении и контроле АД, а также в улучшении СС-прогноза. Трипликсам® – фиксированная комбинация перечисленных препаратов в одной таблетке с широким спектром доз, может быть эффективно использован у пациентов с АГ высокого и очень высокого СС-риска. Применение Трипликсама помогает избежать полипрагмазии, увеличить приверженность пациентов к лечению и эффективно контролировать АД.**

*В Украине оригинальная тройная фиксированная комбинация периндоприла аргинина/индапамида/амлодипина зарегистрирована под названием Трипликсам®.

«Дні аритмології в Києві»: світовий досвід і реалії вітчизняної практики

Продовження. Початок на стор. 27.

Експерти схиляються до думки, що потрійну терапію (пероральний антикоагулянт + АСК + клопідогрель) доцільно призначати в перший місяць після планового стентування або до 6 міс у пацієнтів після ГКС з високим атеротромботичним ризиком. У наступні місяці (до року після події) слід переводити хворих на подвійну терапію (пероральний антикоагулянт + АСК або клопідогрель), яка є більш безпечною щодо ризику розвитку кровотеч. У подальшому пацієнти можуть приймати в режимі монотерапії той самий пероральний антикоагулянт, який застосовувався у комбінації. У практиці Інституту серця хворі високого ризику продовжують приймати антикоагулянт у комбінації з одним антиагрегантом, якщо у них немає маркерів ризику виникнення кровотеч.

Якщо антиагреганти є засобом попередження ретромбозу після реваскуляризації міокарда, то статини є потужним засобом профілактики рестенозу за рахунок стабілізації атеросклеротичної бляшки. Особливо важливою є високодозова терапія статинами у пацієнтів дуже високого ризику, зокрема за наявності цукрового діабету. А у хворих із помірним ризиком, наприклад з артеріальною гіпертензією (АГ) і одним з додаткових факторів, навіть початкові дози статинів (аторвастатин 10-20 мг, симвастатин 20-40 мг, розувастатин 5-10 мг) значно зменшують імовірність розвитку серцево-судинних подій.

Ретроспективні дослідження та метааналізи не підтвердили достовірного впливу бета-блокаторів на прогноз у пацієнтів після перенесеного ГКС протягом наступних 5 років, але це не означає, що терапію бета-блокаторами слід відміняти у хворих, які їх приймали, адже цей клас препаратів зберігає своє значення завдяки потужному впливу на механізми аритмогенезу, раптової кардіальної смерті, ішемічні події.

Ще одна доповідь **професора О.Й. Жарінова** стосувалася ведення пацієнтів із вперше виявленою ФП. Доповідач наголосив, що вперше виявлена ФП не є синонімом першого епізоду ФП, оскільки перший пароксизм може виникати за різних обставин і часто залишається поза увагою хворого й лікарів. За даними оригінального проспективного дослідження (О.Й. Жарінов, Ю.І. Залізна, 2013), лише у чверті пацієнтів (25,8%) перший епізод ФП виник гостро і став приводом для виклику бригади швидкої допомоги. У решти хворих ФП виявлявся лікарями поліклініки або випадково у стаціонарі під час госпіталізації з інших причин. У таких випадках важко встановити тривалість аритмії, при цьому пацієнти, як правило, вже мають супутні серцево-судинні захворювання: АГ – до75%, СН – до 64%, ІХС – до 47% випадків у обстеженій вибірці.

У будь-якому разі до вперше виявленої ФП слід ставитися серйозно, оскільки вона означає суттєве погіршення подальшого життєвого прогнозу, що було показано, наприклад, у довготривалому популяційному шведському дослідженні за участю понад 270 тис. пацієнтів (T. Andersson et al., 2013). ФП погіршує прогноз на будь-якому з етапів серцево-судинного континууму. Доповідач представив результати досліджень, у яких показано, що виникнення першого епізоду ФП асоціюється з 4-кратним зростанням рівня смертності у хворих, які перенесли ІМ (М.С. Сороківський, О.Й. Жарінов, 2005), вищою частотою ускладнень та більшою тривалістю госпіталізації після операції АКШ (Б.М. Тодуров, О.Й. Жарінов і співавт., 2013).

У кожного пацієнта потрібно намагатися встановити причину виникнення ФП, на яку можуть вказувати характерні клінічні ознаки аритмії та дані анамнезу:

- моногенна ФП (асоціюється з набутими кардіоміопатіями, каналопатіями);
- фокально індукована ФП (починається, як правило, у молодому віці з пробіжок передсердної екстрасистолії, часто є симптомною);
- післяопераційна ФП (виникає після втручань на серці);
- клапанна ФП (асоційована з патологією клапанів серця у віці до 80 років);
- ФП старечого віку (близько 10% серед осіб, старших 80 років);
- полігенна ФП (поширені генетичні варіанти, асоційовані з раннім початком ФП).

Але у більшості хворих ФП залишається некласифікованою, відповідно специфічного лікування не існує, тому слід застосовувати загальні стандарти. У пацієнтів з першим асимптомним пароксизмом ФП можна не застосовувати антиаритмічну терапію (оскільки цілком можливо, що пароксизм не повториться), а призначити за потребою антикоагулянти для профілактики тромбоемболій. У разі симптомної ФП пріоритетною має бути стратегія відновлення ритму – медикаментозного або шляхом електричної кардіоверсії. У пацієнтів із персистуючою ФП чинні європейські рекомендації (2010) передбачають вибір між відновленням синусового ритму або переведенням до категорії постійної форми ФП для контролю частоти серцевих скорочень (ЧСС) за низької імовірності відновлення синусового ритму. Доповідач підкреслив, що наявність у хворого СН із низькою ФВ ЛШ не є протипоказанням для відновлення синусового ритму. У багатьох випадках ця спроба буває вдалою і дозволяє компенсувати порушення гемодинаміки.

У пацієнтів із першим епізодом ФП після відновлення синусового ритму тривале продовження антиаритмічної терапії не рекомендується, оскільки імовірність повторення епізоду аритмії є сумнівною. Призначення антиаритмічної терапії слід розглядати після другого епізоду ФП.

Важливе місце в сучасних рекомендаціях належить антитромботичній терапії. Її призначають при всіх варіантах ведення хворих. Абсолютно необхідною вона є під час планування електричної кардіоверсії, навіть у пацієнтів із першим у житті епізодом ФП. Тривале проведення антитромбо-тичної терапії в амбулаторних умовах значно полегшують сучасні пероральні антикоагулянти.

У другий день конференції відбулися пленарне засідання та майстер-класи, присвячені сучасним технологіям діагностики та інтервенційного лікування аритмій серця.

Завідувач лабораторії електрофізіологічних, гемодинамічних та ультразвукових методів дослідження Національного інституту серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова, кандидат медичних наук Борис Богданович Кравчук прокоментував нові рекомендації Американської колегії кардіологів, Американської асоціації серця та Товариства серцевого ритму з діагностики та лікування суправентрикулярних тахікардій (СВТ), які були опубліковані у вересні цього року (ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia. Journal of the American College of Cardiology (2015), doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.856).

Загалом у діагностиці та лікуванні СВТ мало що змінилося, якщо порівнювати зі змістом спільних американо-європейських рекомендацій, які не переглядалися з 2003 року. У США вибір лікування СВТ давно не викликає дискусій; розроблено чіткі алгоритми ведення хворих залежно від наявності або відсутності симптомів аритмії, передчасного збудження шлуночків, порушень гемодинаміки. В Україні, на відміну від США, набагато рідше застосовують імплантовані кардіомонітори та інвазивне електрофізіологічне дослідження (ЕФД), а також є певні відмінності в переліку доступних антиаритмічних препаратів (ААП), які прокоментував доповідач.

Нове в розділі діагностики американських рекомендацій – більш детальна інтерпретація запису ЕКГ для диференційної діагностики СВТ зі шлуночковими тахікардіями, а саме оцінка ширини комплексів QRS у відведеннях V_1-V_6 (критерії Бругада) і у відведенні aVR (алгоритм Верекея).

Алгоритми вибору гострого лікування (відновлення синусового ритму при симптомному нападі) практично однакові для всіх типів СВТ. На першому кроці рекомендується застосування вагусних маневрів та внутрішньовенне введення аденозину (найвищий клас рекомендації І). У разі неефективності і за наявності порушень гемодинаміки методом вибору є синхронізована електрична кардіоверсія (І). У гемодинамічно стабільних хворих у якості гострої антиаритмічної терапії можуть використовуватися внутрішньовенні інфузії бета-блокаторів, дилтіазему або верапамілу (ІІа).

Доповідач звернув увагу на те, що у вітчизняній практиці не застосовуються у повному обсязі заходи першого кроку для припинення пароксизмів СВТ. Аденозин не представлений на українському ринку, але наявний метаболіт короткочасної дії зі співставним профілем безпеки – натрію аденозинтрифосфат, який має відповідне зареєстроване показання. Повна AV-блокада при внутрішньовенному болюсному введенні АТФ триває секунди, тому, як зазначив доповідач, не слід боятися використовувати цей препарат навіть повторно, якщо перша спроба переривання нападу аритмії виявилася невдалою.

Катетерна або хірургічна абляція має найвищий рівень доказовості і рекомендується як метод вибору для планового лікування, хоча частота рецидивів аритмії при деяких формах СВТ після успішно виконаної процедури залишається досить високою. При вирішенні питання щодо інвазивного лікування пацієнт має бути поінформований лікарем про альтернативні стратегії медикаментозної терапії.

Арсенал ААП, які застосовуються під час вибору медикаментозної стратегії, досить численний. З них вищий рівень доказовості мають бета-блокатори, дилтіазем та верапаміл (за відсутності преекзитації шлуночків), на другому місці – флекаїнід і пропафенон (у хворих без структурної патології серця), препаратами резерву залишаються аміодарон, дофетилід, соталол.

Важливі доповнення внесено до розділу, присвяченого аритміям із додатковим шляхом проведення (ДШП) і синдрому Вольфа-Паркінсона-Уайта (WPW). Запропоновано нові критерії оцінки ризику раптової серцевої смерті у асимптомних пацієнтів з преекзитацією. У таких хворих ознаки втрати провідності по ДШП під час проб із фізичним навантаженням на тлі синусового ритму або інтермітуюча втрата преекзитації під час звичайного запису ЕКГ чи амбулаторного моніторингу вказують на низький ризик частого проведення по ДШП і, відповідно, низький ризик раптової смерті.

В усіх сумнівних випадках у асимптомних хворих доцільно проводити ЕФД. На високий ризик кардіальної смерті вказує ефективний рефрактерний період ДШП ≤240 мс. Таким пацієнтам показана абляція, яка в більшості випадків радикально вирішує проблему WPW.

Якщо асимптомна преекзитація поєднується з ФП і під час пароксизму ФП на звичайній ЕКГ чи при добовому моніторуванні реєструють проміжки між двома преекзитаційними QRS комплексами ≤250 мс, це також свідчить про високий ризик раптової смерті. ДШП, який викликає преекзитацію і часто одночасно є субстратом ФП, обов'язково підлягає абляції.

Певні особливості має алгоритм ведення пацієнтів із передсердною макрорієнтрі тахікардією (тріпотінням передсердь – ТП). Для припинення нападу у гемодинамічно стабільних хворих американські експерти рекомендують застосування синхронізованої кардіоверсії, перорального дофетиліду та внутрішньовенного ібутиліду (І). В Україні ці ААП не зареєстровані, тому під час вибору стратегії контролю ритму на перше місце виходить черезстравохідна електрокардіостимуляція.

Під час вибору стратегії контролю ЧСС рекомендується внутрішньовенне введення бета-блокаторів, дилтіазему або верапамілу за умови стабільної гемодинаміки (I). Ці ж самі препарати з класом I рекомендуються для тривалого лікування у рамках стратегії контролю ЧСС.

Радикальним рішенням є абляція, яка є досить простою у виконанні і ефективною при типовому ТП, коли правопередсердне ріентрі залежне від проведення через каво-трикуспідальний перешийок (між тристулковим клапаном та нижньою порожнистою веною) і його ізоляція означає повну ліквідацію субстрату рециркуляції збудження (ефективність згідно з даними міжнародних реєстрів – 97%). При атиповому ТП рециркуляція збудження не залежить від каво-трикуспідального перешийка. Прикладом правопередсердного атипового ТП є ріентрі навколо рубця після хірургічного втручання з приводу вродженої вади серця. Також доповідач звернув увагу на збільшення частоти випадків ятрогенного лівопередсердного ТП, при якому феномен ріентрі виникає внаслідок катетерної абляції з приводу ФП. При атиповому ТП абляція є складною експертною процедурою і потребує ретельного електрофізіологічного картування передсердь, а частота рецидивів сягає 50%.

Завідувач відділу хірургії складних порушень серцевого ритму Національного інституту серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова Валерій Павлович Залевський актуалізував проблему раптової серцевої смерті (РСС) і прокоментував сучасні стратегії профілактики у світлі оновлених європейських рекомендацій. Раптова серцева смерть – це смерть, яка настала миттєво або протягом години з моменту виникнення гострих змін у клінічному статусі пацієнта (шифр I46.1 за МКХ-10). Проблема РСС в Україні суттєво недооцінена, хоча, за статистикою розвинених країн, раптова зупинка серцевої діяльності є найбільш частою причиною смерті, наприклад, у США щороку реєструють близько 450 тис. РСС. Близько 88% випадків РСС викликані аритміями, з них домінуючими за частотою є шлуночкова тахікардія (ШТ) та фібриляція шлуночків (ФШ). Результати досліджень свідчать, що у 40% випадків РСС настає у стані сну, у 80% – вдома. При позагоспітальних випадках раптової зупинки кровообігу виживають лише 5% пацієнтів. Шанси на успішну реанімацію зменшуються на 7-10% з кожною хвилиною, а служби швидкої допомоги просто не встигають прибути на виклик. Практика встановлення автоматичних дефібриляторів у громадських місцях також виявилася недостатньою для того, щоб вплинути на статистику РСС. І навіть якщо випадок раптової зупинки серця стався в медичному закладі, своєчасна кваліфікована реанімація не завжди доступна.

Цього року опубліковано нові рекомендації Європейського товариства кардіологів з ведення хворих із шлуночковими аритміями та профілактики РСС (ESC Guidelines for the management of patients with Ventricular Arrhythmias and prevention of sudden cardiac death. 2015 European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehv316). Увага акцентується на первинній профілактиці РСС у пацієнтів із структурною патологією серця і високим розрахунковим ризиком, в анамнезі у яких не було зупинки серцевої діяльності, а також вторинній профілактиці у хворих, яких було успішно реанімовано.

Згідно з рекомендаціями ESC 2015 імплантація постійного кардіовертера-дефібрилятора (ІКД) має найвищий рівень доказовості як ефективний засіб відновлення синусового ритму при епізодах ШТ і запобігання РСС. 80-95% пароксизмів ШТ можуть бути зупинені без нанесення високоенергетичного розряду за допомогою функції антитахікардійної стимуляції, яку мають більшість сучасних ІКД. Стимуляція є комфортною для пацієнта (рідше виникає потреба у шокових розрядах) і економить заряд батареї. До того ж ІКД одночасно слугують постійними кардіомоніторами і надають унікальні діагностичні можливості, допомагаючи підібрати оптимальну антиаритмічну терапію.

У рекомендаціях ESC 2015 ІКД посідають місце основної терапії загрозливих ШТ (I), за винятком причин аритмії, які мають зворотний характер (інтоксикація, ГІМ, гострий міокардит). Якщо причина, яка призвела до порушення ритму, усунута, але аритмія залишилася, показана імплантація ІКД. Наголошується, що специфічна антиаритмічна терапія може застосовуватися при різних синдромах, але не у якості альтернативи ІКД, а тільки як додатковий метод.

Лікування структурної патології серця або реперфузійна терапія при ішемії є недостатніми для профілактики аритмії, оскільки субстратом порушення провідності залишається міокардіальний рубець. Катетерна абляція при ШТ може бути застосована як додатковий метод, але не є альтернативою ІКД, оскільки частота рецидивів у хворих із структурною патологією серця досягає 30%, отже, навіть після успішної абляції ризик раптової смерті залишається високим.

Основною причиною виникнення загрозливих ШТ є порушення провідності унаслідок перенесеного ІМ. Єдиним достовірним фактором ризику РСС, за даними великих досліджень, є зниження фракції викиду (ФВ) ЛШ. Пацієнт із ФВ ЛЖ ≤35% протягом 6 тижнів після перенесеного ІМ має високий ризик РСС, і його слід направити на встановлення ІКД (ІА). ІКД також показані хворим із дилатаційною кардіоміопатією (незалежно від її етіології) та ФВ ЛЖ ≤35%, якщо протягом 3 міс не змінюється функціональний клас СН (II-III за NYHA) і не покращується стан пацієнта (ІВ). На цей період, коли ризик РСС є особливо високим, а встановлення постійного ІКД ще неможливе, зважаючи на стан міокарда, пацієнта можна захистити за допомогою портативного автоматичного дефібрилятора.

До нових рекомендацій також введено новий тип ІКД – підшкірні. Шокова спіраль розташовується під шкірою над грудиною, а сам пристрій – на боковій стінці грудної клітки. Функція антитахікардійної стимуляції відсутня, але як засіб відновлення ритму при виникненні ШТ або ФШ такий тип ІКД зарекомендував себе як ефективний засіб, що здатен рятувати життя післяінфарктних хворих. Крім того, ІКД з підшкірним розташуванням оптимально вирішує проблему пацієнтів, у яких виникають септичні ускладнення внаслідок імплантації ендокардіальних електродів.

Отже, встановлення ІКД фактично стало золотим стандартом тривалого ведення хворих із шлуночковими аритміями і попередження РСС. На сьогодні залишаються не до кінця визначеними роль і місце антиаритмічної терапії у пацієнтів, яким імплантуються пристрої дефібриляції. Спеціальні дослідження з терміном спостереження до 3 років дозволили встановити, що спрацювання ІКД рятує життя до 40% хворих як засіб первинної профілактики РСС і до 70% пацієнтів, у яких уже виникала загрозлива аритмія. Ціна пристроїв ІКД є високою, але при порівнянні вартості одного дня лікування витрати на встановлення ІКД та тривалу медикаментозну терапію є співставними. Показник NNT (кількість пацієнтів, у яких потрібно застосувати втручання, щоб врятувати одне життя) становить для ІКД, за даними різних досліджень, від 3 до 11, що як мінімум удвічі менше, ніж для препаратів базисної терапії (ІАПФ, бета-блокаторів, статинів) та антиаритмічних засобів.

На жаль, в Україні кількість ІКД ще дуже далека від реальних потреб: за 2014 рік у восьми кардіоцентрах виконано 57 імплантацій, тоді як розрахункова потреба за зверненнями пацієнтів становить близько 1500 на рік. Приміром, у Польщі за той же рік було виконано 8399 процедур, причому цим займаються кардіологи з відповідною кваліфікацією, а не лише кардіохірурги, як в Україні.

Кандидат медичних наук Олександр Миколайович Грицай (ДУ «Інститут серця МОЗ України») більш детально схарактеризував стан імплантації приладів різних типів хворим із порушеннями ритму серця в українських кардіоцентрах.

Європейська асоціація серцевого ритму веде реєстр клінічних центрів електрофізіології серця у країнах, які є членами Європейського товариства кардіологів (EHRA White Book). На жаль, Україна щороку посідає в цьому документі останнє місце за кількістю центрів та імплантацій усіх типів електростимуляторів серця. До 2014 року в Україні спостерігався щорічний приріст кількості інтервенційних аритмологічних втручань, максимальну кількість імплантованих пристроїв встановлено у 2013 році: зокрема, штучних водіїв ритму (ШВРС) – 6535, ІКД – 71. З 2014 року реєструють негативну динаміку: встановлено на 1277 менше ШВРС і на 14 менше ІКД. Ці цифри далекі від розрахункових потреб за чисельністю населення, хоча кількість кардіоцентрів і фахівців, які можуть виконувати імплантації, у багатьох областях є достатньою. Лідерами згідно з даними 2013 року є клініки м. Києва і Київської області (Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова, Інститут серця МОЗ України), Дніпропетровської області (Дніпропетровський центр кардіології і кардіохірургії), а також Донецької, Одеської та Харківської областей.

Кількісні показники по Україні доповідач порівняв з даними двох європейських країн – Польщі, яка схожа за чисельністю населення (38 млн жителів), та Румунії, яка має меншу кількість населення (21 млн), але співставний рівень економічного розвитку. У Польщі діють 150 центрів, які здатні виконувати імплантацію ШВРС, в Україні – 36, у Румунії – 24. Кількість встановлених ШВРС за 2014 рік у Польщі – 28 470, в Україні – 5258, у Румунії – 4258. У Польщі й Румунії до 99% процедур виконуються кардіологами, в Україні частка їх участі становить лише 10,3%; решта кардіостимуляторів встановлюється кардіохірургами.

За кількістю центрів, які можуть імплантувати апарати кардіоресинхронізаційної терапії (КРТ), Польща, Україна та Румунія мають показники 35, 12 і 12 відповідно; за кількістю імплантованих КРТ – 3718, 85 і 289 відповідно. 100% приладів в Україні імплантовано кардіохірургами, в країнах порівняння – кардіологами.

Катастрофічною виглядає ситуація з імплантацією постійних кардіовертерів-дефібриляторів хворим із загрозливими шлуночковими аритміями. За кількістю встановлених ІКД (57 у 2014 р. з населенням близько 44 млн) Україна значно відстає навіть від Румунії (332 пристрої на 21 млн населення).

Викликає занепокоєння і пропорція застосованих режимів стимуляції, яка є показником якості надання допомоги. За даними Датського реєстру, оптимальним є співвідношення двокамерних ШВРС до однокамерних: 67 і 33%. В Україні до 2013 року спостерігалася зворотна пропорція; згідно з даними 2013 року – 52 і 48% відповідно.

Доповідач продемонстрував зведену діаграму заявок областей на державну закупівлю ШВРС на 2015 рік: більшість регіональних центрів подали заявки переважно на однокамерні стимулятори. Вони дешевші, але більшість пацієнтів мають показання до встановлення двокамерних ШВРС. Ігнорування цього факту, на думку О.М. Грицая, є неприпустимим порушенням прав пацієнтів на отримання якісної медичної допомоги, що викликало жваву дискусію серед присутніх фахівців. В.П. Залевський додав, що відмова у негайній імплантації кардіостимулятора і постановка хворого із загрозливою для життя аритмією на чергу потребує відповідної етичної та правової оцінки. Брадикардія і AV-блокада, за яких необхідне встановлення ШВРС, спричиняють 17% випадків РСС. Без штучного водія ритму ризик раптової смерті становить 1% на день. Зрештою, фахівці закликали лікарів формувати заявки на ШВРС за реальними медичними показаннями, а не під тиском обмеження бюджетних закупівель, адже це може допомогти змінити ставлення чиновників до проблеми.

Як зазначив О.М. Грицай, брак державного фінансування є не єдиною причиною катастрофічного стану інтервенційної аритмології. У нас досі відсутні кваліфікаційні вимоги та стандарти підготовки лікарів, які займаються імплантацією ШВРС. Впровадженню світових стандартів якісної допомоги не сприяють бюрократизація галузі й теоретична спрямованість професійного навчання лікарів. Як очевидні шляхи подолання кризи доповідач виокремив упровадження новітніх інформаційних технологій, проведення короткотермінових практичних майстер-класів замість багатотижневих теоретичних курсів, переформатування ставлення керівництва лікувальних закладів до медичного персоналу як до інтелектуального ресурсу, який потребує капіталовкладень у своє навчання, від чого його цінність зростає.

Підготував ***Дмитро Молчанов***

Дополнительные возможности в контроле артериального давления: как эффективно их использовать

Неудовлетворительный контроль артериального давления (АД) – одна из наиболее распространенных проблем кардиологии, особенно в практике гериатра и терапевта, среди пациентов которых преобладают лица пожилого и старческого возраста.

В.Ю. Приходько

О причинах неэффективности антигипертензивной терапии, путях их устранения и возможностях индивидуализации лечения в рамках существующих стандартов рассказывает **доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и гериатрии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Виктория Юрьевна Приходько.**

О каких причинах плохого контроля АД должен в первую очередь задумываться врач?

– При возникновении трудностей в достижении целевых уровней АД врачи склонны подозревать наличие у пациента резистентной артериальной гипертензии (РАГ). Но истинная РАГ встречается не так часто (согласно данным исследований – 10-20% случаев в популяции пациентов с АГ); при этом эффективный контроль АД у гипертоников в нашей стране достигается в 20% (среди городского населения) и 9% (в сельской местности) случаев. Можно сделать вывод, что 80-90% больных АГ не получают надлежащего лечения, чем и объясняется столь высокая частота кардиоваскулярных осложнений в украинской популяции. Не следует путать понятия РАГ и плохого контроля АД. В последнем случае можно говорить о псевдорезистентности к лечению. В первую очередь врач должен убедиться в том, что АД измеряется корректно. Одной из распространенных ошибок является несоответствие размеров манжетки тонометра и окружности плеча у пациентов с ожирением, что может обусловливать достаточно серьезные погрешности при получении результатов. Так, у полных пациентов должна использоваться широкая манжета, резиновая муфта которой охватывает не менее 80% плеча. Нельзя исключать и ятрогенные факторы повышения АД (прием нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов, эритропоэтинов, назальных деконгестантов). В этом случае следует увеличить дозу антигипертензивных средств, если невозможно ограничить прием указанных препаратов.

Важнейшим моментом является оценка приверженности пациента к лечению, поскольку низкая приверженность – одна из наиболее распространенных причин неудовлетворительного контроля АД.

Следует также исключить АГ «белого халата», для которой характерен повышенный уровень офисного АД (≥140/90 мм рт. ст.) и нормальный (<135/85 мм рт. ст.) – при измерении в домашних условиях. С этой целью необходимо обеспечить проведение суточного амбулаторного мониторирования АД. Приблизительно у трети пациентов с подозрением на РАГ данный метод позволяет выявить АГ «белого халата». Следующим шагом является исключение вторичной АГ, при этом следует прежде всего предположить наличие первичного гиперальдостеронизма и реноваскулярной АГ, которая у людей старшего возраста часто обусловлена атеросклерозом почечных артерий.

Факторами, которые ассоциируются с плохим контролем АД, являются ночное апноэ, выраженное ожирение, хроническая болезнь почек, атеросклероз различных локализаций (каротидный, коронарный, периферических артерий), сахарный диабет, пожилой возраст.

Следует также оценить оптимальность антигипертензивной терапии, режим приема, выбор препаратов и особенно – их доз. При необходимости дозы препаратов могут быть увеличены до максимальных. В качестве дополнительных методов оптимизации лечения АГ возможно использование хронотерапии (прием препаратов, в том числе суточного действия – на ночь) или переход на двукратный прием (утро-вечер) – такие подходы в ряде случаев позволяют улучшить результаты антигипертензивного лечения.

Вопрос о наличии РАГ можно ставить, если пациент все же не достигает необходимого снижения АД на фоне приема адекватных доз трех препаратов, один из которых – диуретик. Поэтому врач должен убедиться, что пациент действительно получает тройную комбинацию с обязательным включением диуретика.

Чем продиктовано требование об использовании диуретиков у пациентов с неудовлетворительным контролем АГ?

– Диуретики, в частности тиазидные и тиазидоподобные – ТД (именно им отдается предпочтение при лечении неосложненной АГ), обладают высокой антигипертензивной эффективностью и дополнительными протекторными эффектами, которые в конечном итоге обеспечивают влияние на исходы АГ и прогноз больных. Эксперты Американской ассоциации сердца и Американской коллегии кардиологов рекомендуют использовать ТД для стартовой терапии у большинства больных АГ, у которых нет особых показаний для назначения других классов антигипертензивных средств.

В европейском руководстве по лечению АГ комбинация диуретика с блокатором РАС отнесена к числу наиболее рациональных.

Способность ТД предупреждать развитие сердечно-сосудистых осложнений, в особенности инсульта, у пациентов с АГ установлена в ряде крупномасштабных плацебо-контролируемых исследований – SHEP, EWPHE, STOP-Hypertension I-II, MRS, ALLHAT – и в настоящее время не вызывает никаких сомнений. Следует отметить, что в этих исследованиях участвовали тысячи пожилых пациентов, в том числе с изолированной систолической АГ, и сегодня ТД рассматриваются как препараты, которые особенно эффективно предотвращают сердечно-сосудистые события у больных пожилого возраста, у которых АГ часто протекает с преимущественным повышением уровня систолического АД.

Метаанализ результатов длительных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, выполненных до 1995 г., показал, что при продолжительной терапии диуретиками у больных АГ достоверно снижается риск развития мозгового инсульта и застойной сердечной недостаточности, а также смертность от сердечно-сосудистых причин (B. Psaty et al., 1997).

ТД (в отличие от петлевых и калийсберегающих диуретиков) уменьшают экскрецию ионов кальция с мочой. Кальцийсберегающее действие ТД обусловливает их преимущества при лечении АГ у больных с сопутствующим остеопорозом или высоким риском его развития, например, у женщин в постменопаузальном возрасте. ТД в низких дозах не влияют на углеводный, липидный профиль, очень незначительно влияют на пуриновый обмен и хорошо переносятся пациентами.

Таким образом, ТД обладают свойствами, которые в некоторых ситуациях делают их незаменимыми препаратами: выраженным антигипертензивным эффектом, способностью усиливать действие других антигипертензивных средств, доказанной эффективностью в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти и нейтральным влиянием на метаболические показатели при применении в невысоких дозах.

Еще одно важное преимущество ТД – их доступная цена, и это особенно важно сегодня для украинских пациентов, у которых назначение качественного и недорогого европейского генерика повысит вероятность выполнения врачебных рекомендаций.

Довольно перспективным, с нашей точки зрения, является препарат Ксипогамма (ксипамид) – представитель второго поколения ТД, которые отличаются от ТД первого поколения выраженным натрий- и диуретическим эффектом при любой степени почечной недостаточности. Препарат используется в различных дозировках (от 10 мг до 80 мг) в зависимости от желательного эффекта – гипотензивного и значительного диуретического.

Ксипамид не влияет на почечную гемодинамику, и его диуретический эффект не зависит от исходных значений скорости клубочковой фильтрации (СКФ), поэтому мы можем назначать его пациентам с почечной недостаточностью (в том числе при СКФ <30 мл/мин). Ксипамиду присуще длительное действие – в течение 24 ч препарат поддерживает стойкий натрийурез, что крайне важно в лечении больных с плохим контролем АГ. При ведении пациентов с АГ, как правило, используют небольшие дозы ксипамида –10-20 мг.

Если результаты оценки адекватности терапии позволяют говорить о наличии РАГ, какие следующие шаги должен предпринять врач?

– В этом случае необходимо задуматься о механизмах развития РАГ и подбирать адекватное медикаментозное лечение. Благо, современная фармакология предоставляет нам очень широкие возможности.

У пациента может быть объемная перегрузка (задержка натрия и воды), которая наблюдается при ожирении, вторичном гиперальдостеронизме, повышенном поступлении в организм Na^+ и пониженном – K^+, применении низкой для данного больного дозы диуретика. В этой ситуации эффективным в восстановлении контроля АД будет дополнительное назначение петлевых диуретиков в сочетании с ограничением употребления соли и увеличением содержания в рационе питания продуктов, богатых калием.

Еще одним важным механизмом устойчивости АГ к лечению является повышенная активация симпатической нервной системы (СНС), которая часто наблюдается на фоне тревожно-депрессивных расстройств, метаболического синдрома (МС), злоупотребления алкоголем, травм головного мозга, хирургических вмешательств и других стрессовых факторов, которые вызывают увеличение продукции норадреналина и, как следствие, – кратковременное или длительное повышение АД.

Активация СНС является важным механизмом повышения АД и в целом увеличения риска сердечно-сосудистых осложнений, который мы не всегда можем оценить клинически, в связи с чем он часто остается вне поля зрения врачей. Между тем, роль симпатоадреналовой активации в возникновении АГ была установлена задолго до того, как пришло понимание значения РАС в патогенезе данного заболевания. Указанный механизм обусловливает высокую вариабельность АД, его резкие утренние подъемы, нарушение ауторегуляции (что повышает риск развития церебральных осложнений) и оказывает крайне неблагоприятное влияние на функции всех органов-мишеней – сердца, почек, сосудов. Так, хроническая активация СНС обусловливает ремоделирование сосудистой стенки за счет утолщения ее медиального слоя. Это, в свою очередь, способствует утолщению комплекса интима-медиа сосудов и в конечном итоге – ухудшению эластических свойств и снижению буферной функции крупных артерий, что приводит к повышению центрального аортального давления. Мы всегда должны помнить о таком механизме, как активация СНС, и стремиться воздействовать на него, особенно в ситуациях, когда есть основания подозревать, что именно он в большей степени обусловливает поддержание высокого уровня АД у пациента.

Клиническим признаком активации СНС может служить увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС). Однако в данном случае ЧСС не является достаточно надежным клиническим маркером, особенно если речь идет о пациентах пожилого возраста, у которых на фоне нарушенной функции барорецепторного рефлекса развивается склонность к уменьшению ЧСС. Подозревать значительный вклад активации СНС в поддержание высокого уровня АД врач может на основании данных анамнеза, опроса и обследования пациента (лабильность АД в дебюте заболевания и появление высокой пульсовой амплитуды в последующем, признаки повышенной тревожности, ожирение, наличие хронического стресса). Характерными признаками гиперсимпатикотонии являются также неприятные ощущения в области сердца, покраснение лица, потливость, озноб (явления вегетативной дисфункции). Однако делать окончательные выводы можно только на основании результатов суточного мониторирования АД, которое помогает оценить вариабельность АД в дневное время суток, степень его снижения в ночные часы и выявить наличие утренних пиков АД.

Отмечу, что в нашей повседневной практике мы все чаще сталкиваемся с наличием гиперсимпатикотонии у больных с неудовлетворительным контролем АД. Это неудивительно, если учесть, что большое количество украинцев в настоящее время живут в состоянии хронического стресса. Экономический кризис, политические события и военные действия на востоке страны способствуют развитию тревожно-депрессивных состояний, которые повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь – АГ. Поэтому в лечении АГ врачи должны более активно использовать возможности и преимущества влияния на СНС.

? Назначение каких антигипертензивных препаратов следует рассмотреть для снижения симпатоадреналовой активности?

– Препаратами выбора в ситуации, когда необходимо эффективно воздействовать на гиперсимпатикотонию, являются препараты центрального действия и блокаторы альфа-рецепторов.

Представителем препаратов из группы центрального действия является агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин, который включен в современные европейские рекомендации по ведению пациентов с АГ. Моксонидин относится к группе дополнительных (других) средств для контроля АД. Препарат обладает двойным механизмом действия – центральным (приводит к снижению центрального симпатического тонуса) и периферическим (способствует уменьшению выработки норадреналина в сосудистой стенке).

Препарат имеет ряд преимуществ перед бета-адреноблокаторами (ББ), значимо снижая общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) без влияния на сердечный выброс. Благодаря этому на фоне терапии моксонидином поддерживается периферический объемный кровоток, улучшается оксигенация периферических тканей, снижается выраженность периферической вазоспастической реакции.

ББ при использовании в полных терапевтических дозировках не снижают центральное АД и даже могут повышать его (кроме препаратов с дополнительными вазодилатирующими свойствами). Кроме того, ББ оказывают ЧСС-снижающий эффект, что не во всех ситуациях является положительным моментом, особенно у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ и повышенным центральным АД вследствие ухудшения упруго-эластических свойств аорты. Моксонидин обладает уникальной способностью избирательно снижать ЧСС у пациентов с исходно высокими ее значениями. Это показано в том числе и в наших исследованиях у пациентов с гиперсимпатикотонией, а именно – у женщин с тревожно-депрессивными состояниями, МС, выраженной вегетативной дисфункцией, которую оценивали с помощью суточного мониторирования ЭКГ и опросника Вейна. У этих пациенток моксонидин приводил к снижению ЧСС, если исходно она превышала значение 78-80 уд/мин.

Важным преимуществом моксонидина является способность уменьшать выраженность гиперинсулинемии за счет снижения симпатической активации, что, в свою очередь, при длительном приеме может способствовать уменьшению массы тела. Моксонидин не оказывает неблагоприятного влияния на липидный спектр и даже способствует улучшению контроля дислипидемии на фоне лечения статинами.

Учитывая, что пациенты с АГ и метаболическими нарушениями часто встречаются в клинической практике, моксонидин может являться средством выбора во многих ситуациях при необходимости включения в схему лечения РАГ дополнительного препарата.

? Моксонидин имеет убедительную доказательную базу в отношении эффективности в лечении пациентов с АГ и метаболическими нарушениями. Какие исследования составляют эту базу?

– Эффективность моксонидина у пациентов с неконтролируемой АГ и ожирением продемонстрирована в обсервационном проспективном исследовании (Abellan et al., 2005). В этом исследовании добавление моксонидина в дозе 0,4 мг/сут к стандартной антигипертензивной терапии на протяжении 6 мес приводило к снижению систолического и диастолического АД в среднем на 23 и 12,9 мм рт. ст. соответственно и уменьшению индекса массы тела.

В крупном международном обсервационном проспективном исследовании MERCY, в которое включили более 5 тыс. пациентов с неконтролируемой АГ и МС, добавление моксонидина к моно- и комбинированной антигипертензивной терапии обеспечило дополнительное снижение АД в среднем более чем на 20 мм рт. ст. При этом частота достижения целевого уровня АД у пациентов с сахарным диабетом (<130/80 мм рт. ст.) составила более 40%. На фоне терапии моксонидином наблюдали незначительное сокращение ЧСС и существенное уменьшение массы тела, которая у пациентов с МС всегда повышена.

Данные эффекты моксонидина были подтверждены результатами постмаркетингового обзорного исследования CAMUS, которые показали, что препарат эффективно снижает АД у больных с МС и одновременно способствует уменьшению массы тела у пациентов с ожирением.

В сравнительном исследовании ALMAZ была проведена оценка влияния моксонидина и метформина на гликемический контроль у пациентов с избыточным весом, мягкой АГ, инсулинорезистентностью и нарушением толерантности к глюкозе. В этом исследовании терапия моксонидином способствовала снижению массы тела пациентов, выраженности инсулинорезистентности, и при этом моксонидин продемонстрировал нейтральное влияние на липидный спектр.

Исследователи указывают на наличие у моксонидина нефропротекторного эффекта (P.G. Krespi, 1998), что также важно для пациентов с МС.

Таким образом, при субоптимальном эффекте комбинированной антигипертензивной терапии препаратами первого ряда и/или их плохой переносимости или наличии диагноза РАГ целесообразно использовать агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин), прежде всего у пациентов с МС и сахарным диабетом 2 типа. Благодаря благоприятному метаболическому профилю моксонидин у таких больных имеет преимущества перед ББ.

Однако существуют ситуации, когда моксонидин можно назначить с первых шагов в лечении АГ в качестве компонента двойной или тройной антигипертензивной комбинации, основой которой является блокатор РАС – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокатор рецепторов ангиотензина II. Моксонидин хорошо сочетается с этими препаратами, как и с другими средствами первой линии терапии АГ.

? У каких пациентов можно рассматривать назначение моксонидина в составе комбинированной терапии на первых этапах лечения АГ?

– Данные многочисленных исследований с использованием моксонидина свидетельствуют о том, что существует категория пациентов с АГ, у которых его применение может быть наиболее эффективным, а именно – пациенты с признаками гиперсимпатикотонии. У таких больных чаще всего имеются тревожные расстройства, МС (абдоминальное ожирение, нарушения углеводного обмена), могут быть диагностированы сахарный диабет, альбуминурия и другие состояния, требующие назначения метаболически нейтрального препарата, эффективно снижающего тонус СНС. В этих ситуациях использование моксонидина на старте лечения АГ может быть подходом, позволяющим уменьшить количество компонентов комбинированной антигипертензивной терапии и, следовательно, – лекарственную нагрузку на пациента.

Возможности моксонидина в оптимизации лечения таких больных были показаны в одном из наших недавних исследований (2013) с включением женщин в возрасте от 41 до 70 лет с впервые выявленной АГ 1-2 ст. и неудовлетворительным контролем на фоне монотерапии рамиприлом (примерно 50% случаев). Важно отметить, что у всех пациенток исходно наблюдались тревожные расстройства, вегетативная дисфункция с преобладанием активности СНС, абдоминальное ожирение и в большинстве случаев – альбуминурия (при отсутствии сахарного диабета), у некоторых обследованных – повышенная ЧСС. Интересно, что чем более выраженным было ожирение у больных, тем хуже были результаты снижения АД на фоне терапии рамиприлом даже в максимальных дозах. Именно поэтому в качестве второго компонента комбинированной терапии был выбран моксонидин, обладающий позитивными метаболическими эффектами и способностью снижать выраженность гиперсимпатикотонии.

На протяжении 3 месяцев лечения с использованием моксонидина в составе комбинированной терапии, помимо улучшения контроля АД и достижения его целевых уровней, отмечались снижение выраженности альбуминурии, уменьшение соотношения альбумин/креатинин в порции мочи и тенденция к снижению уровня гликозилированного гемоглобина.

Полученные в нашем исследовании результаты – наглядный пример того, что индивидуализированный подход к лечению АГ позволяет сократить сроки достижения контроля АД и получить дополнительные позитивные эффекты от антигипертензивной терапии. Для практического врача официальные руководства и рекомендации – это путеводная нить, которой нужно следовать для достижения целевых уровней АД и снижения кардиоваскулярного риска, что является главной целью терапии, но окончательное решение в отношении выбора препаратов специалист принимает самостоятельно с учетом индивидуальных особенностей пациента. Возможности современной фармакологии и широкий выбор антигипертензивных средств, воздействующих на различные механизмы повышения АД, позволяют подобрать эффективное лечение для большинства больных АГ, и мы должны более активно пользоваться ими в повседневной практике.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

Дайджест

Эффективность и безопасность голимумаба у пациентов с ревматоидным артритом, которые не получали лечение метотрексатом: пятилетние результаты исследования GO-BEFORE

Целью данного исследования было оценить долгосрочные эффективность и безопасность подкожных инъекций голимумаба при лечении взрослых пациентов с ревматоидным артритом (РА), которые до этого не получали терапию метотрексатом.

Методы. В исследование GO-BEFORE включили 637 больных с активным РА, которых рандомизировали в соотношении 1:1:1:1 в четыре группы: 1) плацебо + метотрексат; 2) голимумаб 100 мг + плацебо; 3) голимумаб 50 мг + метотрексат; 4) голимумаб 100 мг + метотрексат. При недостаточном терапевтическом ответе пациентов из групп 1, 2 и 3 на 28-й неделе переводили на схему лечения голимумаб 50 мг + метотрексат, голимумаб 100 мг + метотрексат и голимумаб 100 мг + метотрексат соответственно. Также сохранялась возможность перехода для пациентов группы 1 на терапию голимумаб 50 мг + метотрексат на 52-й неделе исследования. Эффективность лечения оценивали по критериям Американской коллегии ревматологии (ACR: 20/50/70% улучшения), по индексу DAS28-CRP (активность воспаления в 28 суставах + уровень С-реактивного белка – СРБ), а также рентгенологическим исходам по шкале vdH-mTSS (модифицированная шкала van der Heijde). Статистический анализ эффективности проводился в популяции ITT (по намерению вмешательства, то есть с включением данных всех пациентов, которым был назначен исследуемый препарат). На определенных визитах больных изучали также фармакокинетику и иммуногенность голимумаба.

Результаты. 422 пациента, получавших терапию голимумабом, полностью выполнили протокол исследования к 256-й неделе. В полной популяции ITT (всего 637 больных) клиническое улучшение по критериям ACR на 20% было достигнуто у 72,8% пациентов, на 50% – у 54,6%, на 70% – у 38,0%. У 84,1% больных констатировали хороший или умеренный ответ на терапию по индексу DAS28-CRP; у 72,7% отмечалось клинически значимое улучшение функции суставов. Рентгенологическое прогрессирование РА за 256 недель было минимальным во всех группах: общее среднее изменение от исходного показателя по шкале vdH-mTSS составило 1,36. Концентрации голимумаба в сыворотке крови пациентов были приближенно дозозависимыми и поддерживались в течение 256 недель. Антитела к голимумабу за все время исследования выработались у 9,6% больных. Наиболее частыми побочными эффектами терапии в ходе исследования были инфекции; у 204 из 606 пациентов (33,1%) было зарегистрировано развитие ≥1 серьезных побочных реакций.

Выводы. В рамках исследования GO-BEFORE клиническая эффективность терапии РА голимумабом у пациентов, которые до этого не получали терапию метотрексатом, сохранялась в течение 256 недель. При этом не было зарегистрировано неожиданных побочных эффектов; профиль безопасности голимумаба за 5 лет лечения соответствовал ранее полученным данным.

Emery P. et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2015 Oct 16

Замедление деструкции суставов у пациентов с высокой активностью РА: новый анализ результатов исследования GO-FORTH

В трехлетнее исследование GO-FORTH включили пациентов из японской популяции с активным течением РА, несмотря на предыдущую терапию метотрексатом. Участников рандомизировали в три группы: метотрексат + плацебо (n=88), метотрексат + голимумаб 50 мг (n=86) и метотрексат + голимумаб 100 мг (n=87). На 24-й неделе всех оставшихся в исследовании пациентов группы плацебо переводили на терапию метотрексат + голимумаб 50 мг. Основные результаты исследования (клинические исходы) представлены в другой публикации (Y. Tanaka et al. Mod Rheumatol. 2015 Oct 16: 1-23). **Целью** данного post-hoc анализа было изучить влияние разных доз голимумаба и активности РА на динамику процесса разрушения суставов по рентгенологическим критериям.

Методы. Рентгенологические исходы сравнивались в трех группах терапии со стратификацией по исходной активности РА (высокая или умеренная) и по исходным уровням СРБ.

Результаты. Среди пациентов с высокой активностью РА или высокими уровнями СРБ средняя динамика рентгенологического прогрессирования по шкале vdH-mTSS была следующей:

- в группе плацебо – 3,48 при высокой активности РА и 3,41 при высоких уровнях СРБ;
- в группе голимумаба 50 мг – 1,94 и 2,71 соответственно;
- в группе голимумаба 100 мг – 0,39 и 1,15 соответственно (меньшие значения по TSS соответствуют меньшей прогрессии поражения суставов).

Доля пациентов, у которых не наблюдалось дальнейшее прогрессирование поражения суставов, была следующей:

- в группе плацебо – 40,4% при высокой активности РА и 40,0% при высоких уровнях СРБ;
- в группе голимумаба 50 мг – 43,1 и 38,2% соответственно;
- в группе голимумаба 100 мг – 69,8 и 61,5% соответственно.

Среди пациентов, у которых исходная активность заболевания была умеренной или отмечались низкие уровни СРБ, обе дозы голимумаба показали сопоставимую эффективность в отношении замедления прогрессирования деструкции суставов. У пациентов с высокой активностью РА или высокими уровнями СРБ более короткий анамнез заболевания и более высокое соотношение TSS/длительность заболевания ассоциировались с деструкцией суставов.

Выводы. Терапия голимумабом в обеих дозах (50 и 100 мг) эффективно предотвращает разрушение суставов у больных с умеренной исходной активностью РА или низкими уровнями СРБ, но для пациентов с высокой активностью РА или высокими уровнями СРБ, особенно при коротком анамнезе заболевания и высоком соотношении TSS/длительность заболевания, доза 100 мг является предпочтительной.

Tanaka Y. et al. Mod Rheumatol. 2015 Oct 16: 1-8

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***

Е.А. Гармиш, к.м.н., ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Псориатический артрит: эволюция понятия и изменение парадигмы лечения

Е.А. Гармиш

Впервые на возможную ассоциацию между псориазом и артритом указал английский ученый и дерматолог Albert в 1822 г. Более детальное описание взаимосвязи этих двух заболеваний было проведено во второй половине XIX века Bazin и Bourdillon. В течение последующих 100 лет для определения данного патологического состояния использовались различные термины: артрит дистальных межфаланговых суставов, ассоциированный с псориазом (Bauer, 1941); атипичный артрит, ассоциированный с атипичным псориазом (Dawson, 1937); атрофический артрит, ассоциированный с псориазом (Epstein, 1939); допускалось одновременное существование двух заболеваний – псориаза и ревматоидного артрита (РА).

В 50-х годах XX века было установлено, что пациенты с псориазом и атрофическим артритом были негативны по агглютинационному тесту Waaler-Rose (ревматоидный фактор – РФ). В 1961 г. V. Wright было опубликовано первое большое (n=157) описание рентгенологических особенностей артрита, ассоциированного с псориазом, и определены различия с РА. Современная концепция определения и классификации клинических форм псориатического артрита (ПсА) была разработана и впервые опубликована в 1973 г. английскими учеными J. Moll и V. Wright (рис. 1):

- преимущественное поражение дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп;
- моно-, олигоартрит;
- полиартрит;
- мутиллирующий артрит;
- псориатический спондилит.

В последующем гетерогенность клинических проявлений ПсА была отражена в классификации МКБ-10:

М07. Псориатические и энтеропатические артропатии;

М07.0. Дистальная межфаланговая псориатическая артропатия (L40.5+);

М07.2. Псориатический спондилит (L40.5+);

М07.3. Другие псориатические артропатии (L40.5+).

Кроме поражения суставов, при ПсА наблюдаются энтезит, дактилит (рис. 2), поражение позвоночника, а также системные проявления в виде поражения глаз, кишечника, аорты.

Согласно данным последних научных исследований фенотип ПсА сформирован генетическим полиморфизмом. Более 2 десятков генов определяют патогенез ПсА, из которых основную роль играют HLA-B (деформации суставов и анкилоз – B*08:01-C*07:01:01, дактилиты – B*08-B*27, энтезиты – B82705-C:01:07); IL-23R; PTPN22; CD8+ Т клетки памяти (O'Reilly, 2011).

В 2015 г. были определены общие антигенные детерминанты при ПсА и анкилозирующем спондилите, а также установлено, что генная экспрессия при ПсА ближе к псориазу, чем к другим формам артритов (Belasco J. Arthritis Rheum, 2015). Таким образом, установлена ключевая роль поражения кожи в развитии и прогрессировании ПсА. Рассматривается вопрос о системной терапии псориаза у пациентов с поражением более 40% кожного покрова и маркерами артрита. Особенностями патоморфологии синовиальной оболочки (СО) при ПсА являются избыточная васкуляризация, нейтрофильно-макрофагальная (CD 163+) инфильтрация и отсутствие цитруллинированных белков при полиартикулярном варианте. Изменения в СО при ПсА имеют большее сродство к патологии при других формах спондилоартритов (СпА), чем к РА (Kruitof E. Arth ResTher, 2005; Canete J. Ann Rheum Dis, 2007).

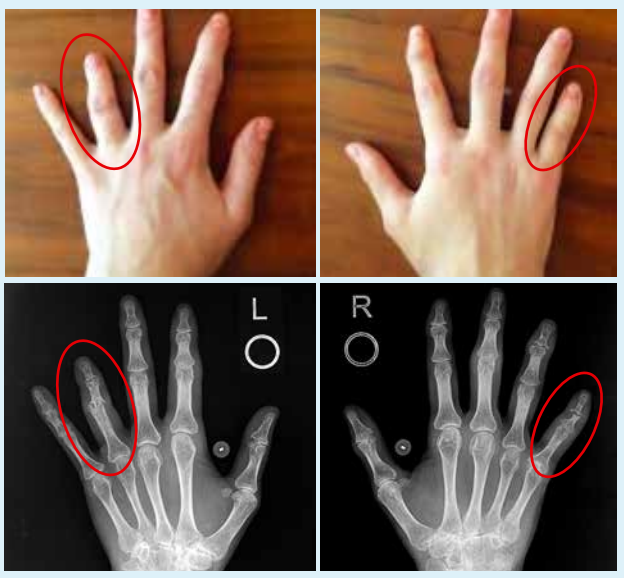
На сегодняшний день установлено, что «первичной точкой» патологического процесса при ПсА является синовиально-энтезиальный комплекс, а «ключевым» процессом – опосредованная через ИЛ 23/17 и ТНФ индукция Т-клетками энтезитов и остеопролиферации. Установлено, что в зоне энтезиса содержится уникальная популяция Т-клеток, которая при активации ИЛ-23 играет основную роль в патогенезе спондилоартритов (рис. 3). У пациентов с псориазом наблюдается субклиническое воспаление энтезисов и прилегающей к ним костной ткани во всех отделах скелета.

В эпоху, когда J. Moll и V. Wright впервые описали дефиниции ПсА, полагали, что это заболевание протекает значительно легче, чем РА, и имеет лучший прогноз. Научные и клинические данные последних двух десятилетий опровергли это утверждение, и стало понятно, что ПсА имеет более агрессивное течение, чем считалось ранее. Около 20% пациентов страдают тяжелым деструктивным артритом (Gladman, 2005). По данным B. Glintborg (2011), частота обнаружения эрозий возрастает с 27% при первичном осмотре до 47% при осмотре через 2 года, а в 23% случаев олигоартрит прогрессирует в полиартрит на протяжении того же срока.

Существенно изменилась структура встречаемости различных форм ПсА. В 2007 г. (Helliwell) опубликованы результаты исследования международной группы по изучению и оценке псориаза и псориатического артрита (GRAPPA – Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) относительно современной частоты встречаемости различных форм ПсА согласно классификации J. Moll и V. Wright 1973 г. (табл. 1). Были проанализированы клинические, лабораторные и рентгенологические данные 588 пациентов с ПсА и 536 больных с другими воспалительными артритами, 70% из которых составил РА. В исследовании принимали участие 30 клиник из 13 стран мира. Средняя длительность заболевания в данной когорте

Продолжение на стр. 36.

Рис. 1. Современная классификация клинических форм ПсА (J. Moll и V. Wright, 1973 г.)



Мутиллирующий артрит

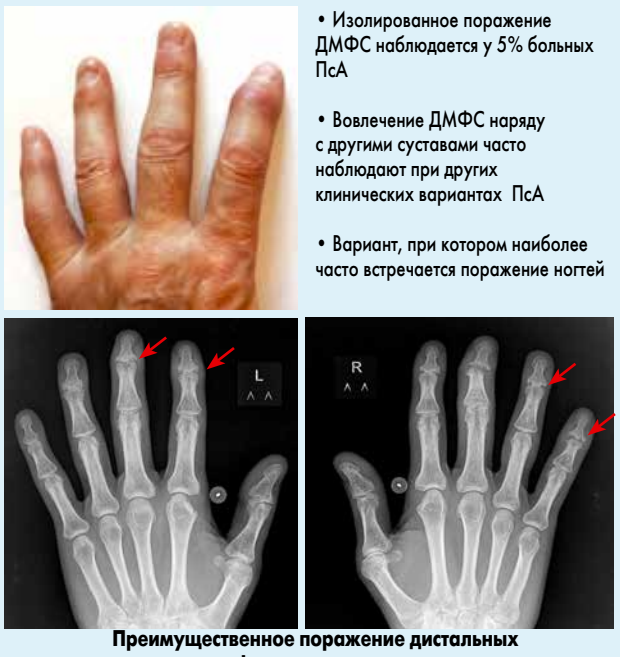
- Редкая клиническая форма ПсА (5%)
- Характеризуется распространенной резорбцией суставных поверхностей (остеолиз) с укорочением пальцев кистей и/или стоп с формированием «телескопической деформации», укорочения, разнонаправленных подвывихов пальцев конечностей
- В случае задержки постановки диагноза >6 мес риск развития увеличивается в 10 раз

Полиартрит симметричный/асимметричный

- Наблюдается у около 15-20% пациентов с ПсА
- >5 пораженных суставов
- Из них >50% – суставы кистей и стоп
- Часто наблюдают асимметричный полиартрит пяти или более суставов
- Локальный (ограниченный) остеолиз может развиваться при всех клинических вариантах ПсА
- Представляет трудность при дифференциальной диагностике с РА

Асимметричный моно-/олигоартрит

- Встречается у большинства больных с ПсА (до 80%)
- Обычно вовлекаются коленные, л/з, г/с, локтевые, а также МФС кистей и стоп, при этом общее число воспаленных суставов не превышает 4
- В дебюте ошибочно может трактоваться как подагрический артрит



Преимущественное поражение дистальных межфаланговых суставов

- Изолированное поражение ДМФС наблюдается у 5% больных ПсА
- Вовлечение ДМФС наряду с другими суставами часто наблюдают при других клинических вариантах ПсА
- Вариант, при котором наиболее часто встречается поражение ногтей

Псориатический спондилит

- Характеризуется воспалительным поражением позвоночника как при АС
- Часто (50%) сочетается с периферическим артритом
- Редко (2-4%) наблюдают изолированный спондилит

Псориартрический спондилит устанавливают на основании наличия двух или трех представленных ниже признаков:

– наличие воспалительной боли в спине по критериям ASAS (2009), а также перемежающаяся боль в ягодицах;
– ограничение подвижности в шейном, грудном или поясничном отделах позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскостях;
– признаки одностороннего сакроилеита ≥2 стадии по Kelgren на обзорной рентгенограмме таза, синдесмофиты в позвоночнике;
– выявление активного сакроилеита на МРТ (остеит/отек костной ткани в области крестцово-подвздошных сочленений в STIR-режиме или Т1 с подавлением жира)

Е.А. Гармиш, к.м.н., ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Псориатический артрит: эволюция понятия и изменение парадигмы лечения

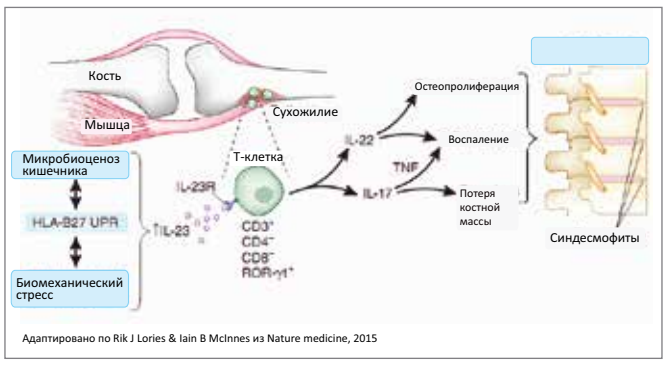
Продолжение. Начало на стр. 35.

пациентов составила 12 лет. Кроме того, авторы отрабатывали гипотезу ошибочной диагностики серонегативного РА у пациентов с ПсА. Первое, что необходимо отметить по результатам этого исследования, – перераспределение распространенности олиго- (13%) и полиартрита (63%) по сравнению с 1973 г. (70 и 15% соответственно) в сторону преобладания полиартритического варианта. Кроме того, пациенты с олиго- и полиартикулярным ПсА не различались по частоте встречаемости дактилитов (45 и 57%), энтезитов (52 и 54%) и болей в спине (41 и 38%). У пациентов с РА энтезиты (15%), дактилиты (5%) и боль в спине (23%) встречались значительно реже. Около 10% пациентов с ПсА были позитивны по анти-ЦЦП (антитела к циклическому цитруллиновому пептиду) и около 6% – по РФ. Авторы подчеркивают наличие существенных клинических различий между РА и ПсА и отсутствие оснований для возможной классификации пациента с серонегативным РА в группу ПсА.

По данным 5-летнего наблюдения за пациентами из шведского регистра раннего ПсА (SwePsA, средняя длительность заболевания 11 мес) выделены независимые предикторы ремиссии и определены гендерные различия (E. Theander, 2014). При первичном обследовании у женщин преобладали поли- и олигоартрит (50 и 45%), тогда как у мужчин чаще встречались изолированный олигоартрит (50%) и спондилит, как изолированный (10%), так и в сочетании с олигоартритом (15%). Полиартрит был диагностирован только у четверти лиц мужского пола. Позитивный РФ достоверно чаще определялся у мужчин (8,8 и 3,7%). По итогам 5-летнего наблюдения, мужчины вдвое чаще достигали ремиссии или минимальной активности болезни (табл. 2). В обеих группах наблюдалась тенденция к меньшей распространенности полиартрита на фоне терапии. Независимыми предикторами низкой активности заболевания были мужской пол, ранняя постановка диагноза, аксиальные проявления, низкая активность болезни и степень нарушения функции в дебюте заболевания. Установлено, что наличие полиартрита снижает шансы на достижение ремиссии/низкой активности болезни.

По данным M. Haroon (2014), при задержке в постановке диагноза ПсА более чем на 6 мес частота развития в последующем эрозивного артрита увеличивается в 4,6 раза, мутиллирующего – в 10,6 раза, сакроилеита – в 2,3 раза и нетрудоспособности – в 2,2 раза. Tillett и соавт. определили, что задержка в постановке диагноза на 12 мес и более является независимым предиктором функциональной недостаточности и нетрудоспособности через 10 лет.

Между тем, по данным реальной клинической практики, своевременная диагностика ПсА либо значительно запаздывает, либо вовсе отсутствует. Согласно данным английских исследователей, которые были представлены на Американском конгрессе ревматологов в ноябре 2015 г., из 169 пациентов с ПсА врачами общей практики правильный диагноз был установлен только 17 больным (10,1%), 53,3% наблюдались с диагнозами подагры, остеоартроза, фибромиалгии, других костно-мышечных болезней (КМБ). 36,7% пациентов были расценены как не имеющие каких-либо КМБ. Существующее несоответствие между научными достижениями в области диагностики ПсА и результатами, получаемыми в клинической практике, можно объяснить, с одной стороны, большой гетерогенностью клинических проявлений ПсА, а с другой – низкой информированностью широкой медицинской общественности о существовании и особенностях этого заболевания. Авторами подчеркивается необходимость создания и распространения информационных материалов о ПсА для врачей и пациентов.



Адаптировано по Rik J Lories & Iain B McInnes из Nature medicine, 2015

Рис. 3. Роль энтезит-специфических Т-клеток в развитии ПсА и других спондилоартритов

Терапевтическая стратегия лечения любого заболевания строится на основании его патогенеза и клинических проявлений. Рекомендации по лечению ПсА ближе к таковым по лечению СпА, чем к рекомендациям по терапии РА. Глюкокортикоиды (ГК) для системного применения при ПсА не рекомендованы. Для таких клинических проявлений, как тендиниты, энтезиты и дактилиты, доказана неэффективность синтетических болезнь-модифицирующих препаратов (БМП). Среди биологических агентов доказана эффективность блокаторов ФНО, блокатора интерлейкина (ИЛ) 12/23. В апреле 2014 г. Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) был одобрен к применению ингибитор фосфодиэстеразы 4. В настоящее время на стадии клинических исследований находятся блокатор ИЛ-17 и рецепторов к нему, а также блокаторы ИЛ-22 и ИЛ-23. Однако сегодня существует проблема недостаточности научных данных относительно преимущества той или иной терапевтической стратегии при ПсА. Эффекты синтетических и биологических БМП, а также ГК более детально исследованы при РА, и эти данные не могут быть прямо экстраполированы на ПсА, учитывая различия в патогенезе и гистоморфологии.

В настоящее время основными международными рекомендациями по лечению ПсА являются рекомендации GRAPPA 2009 г. (рис. 4) и Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) 2012 г. (рис. 5). В ближайшем будущем планируется обновление этих рекомендаций. Рекомендации 2009 и 2012 гг. основаны на применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), ГК, синтетических БМП и блокаторов ФНО.

Ингибиторы ФНО с учетом продемонстрированной в РКИ эффективности и безопасности при ПсА определены как биологические препараты первой линии терапии, назначение которых, по мнению экспертов, будет преобладать над использованием новых препаратов.

Возможности биологической терапии в лечении пациентов с ПсА были продемонстрированы в многоцентровом рандомизированном клиническом плацебо-контролируемом исследовании III фазы GO- REVEAL с использованием ингибитора ФНО голимумаба. В этом исследовании взрослые больные ПсА с активным псориазом (>3 отечных и >3 болезненных суставов) были рандомизированы в группы, получавшие плацебо или голимумаб в дозе 50 мг или 100 мг подкожно каждые 4 нед в течение 20 нед.

В качестве основных конечных точек оценивали: 1) долю пациентов с улучшением течения заболевания более чем на 20% согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20) на 14-й неделе терапии; 2) изменение модифицированного индекса ПсА SvdH суставов кистей и стоп на 24-й неделе терапии относительно исходного уровня. На 24-й неделе лечения у пациентов, получавших голимумаб, отмечалось достоверно менее выраженное прогрессирование структурных изменений по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. В целом терапия голимумабом замедляла прогрессирование структурных изменений сустава и оказалась клинически эффективной и безопасной в течение 1 года

Энтезит – клинически проявляется болью, иногда припухлостью в точках энтезисов

- Встречается у трети пациентов с ПсА
- Гипотеза о возможном первичном поражении энтезисов у большинства пациентов с ПсА подтверждена недавними исследованиями на животных моделях
- Основную роль в патогенезе энтезитов играют ИЛ 23/17 и ТНФ
- Развивается диффузный периэнтезиальный остеит
- Трудно дифференцировать от фибромиалгии, механической и дегенеративной энтезопатии, особенно у пациентов с избыточной массой тела
- Для диагностики информативны допплер-сонография и МРТ

Дактилит

- Возникает в результате одновременного поражения сухожилий сгибателей и/или разгибателей пальцев
- Может рассматриваться как «мультисегментарный» энтезит с аналогичным патогенезом
- Клинически проявляется болью, цианотично-багровым окрашиванием кожных покровов, плотным отеком всего пальца, болевым ограничением сгибания, формируется характерная для ПсА «сосискообразная» деформация пальца
- Выделяют «горячий» и «холодный» дактилит

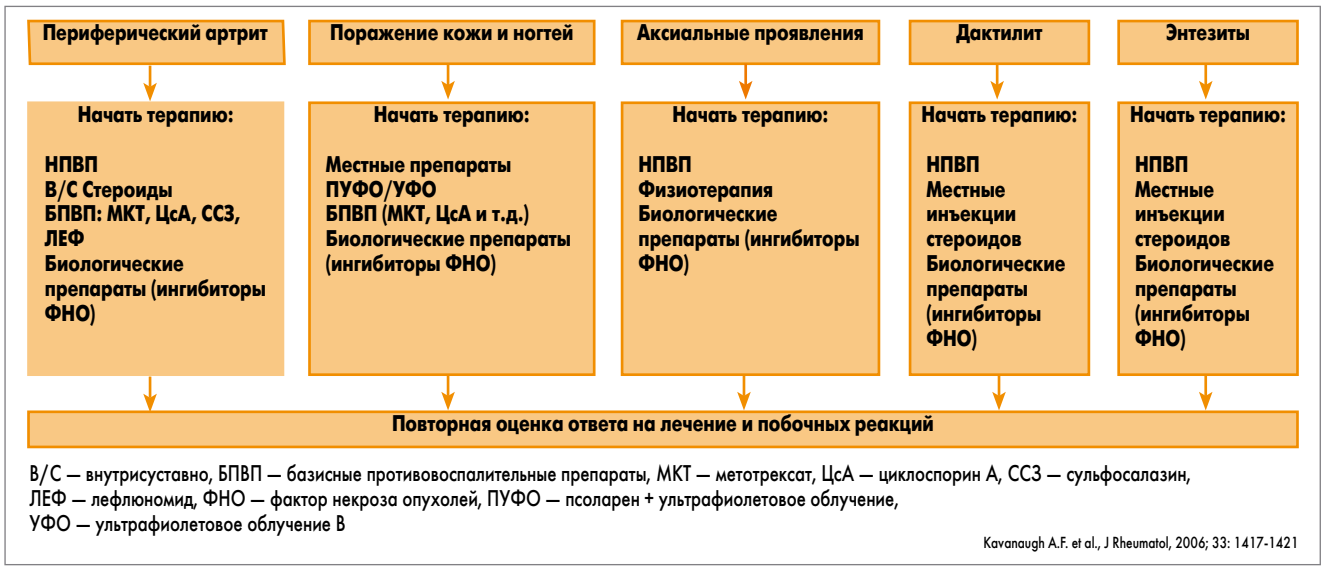
Рис. 2. Энтезит и дактилит при ПсА

Таблица 1. Сравнительная характеристика частоты встречаемости различных форм ПсА по данным исследования GRAPPA (2007) и классификации J. Moll и V. Wright (1973)

	J. Moll и V. Wright, 1973, %	ПсА, n=588		НА, n=384	
		n	%	n	%
Не дифференцированный артрит		19	3	1	<1
Мутиллирующий артрит	5	16	3	5	1
Преимущественное поражение ДМФС	5	23	4	0	Не применимо
Олигоартрит	70	76	13	20	5
Полиартрит	15-20	372	63	358	93
Спондилит	2-4	82	14	0	Не применимо

Таблица 2. Результаты 5-летнего наблюдения за пациентами из шведского регистра раннего ПсА (SwePsA)

Пол	RF, %	Ds до 45 лет, %	Полиартрит при включении через 5 лет, %	Ремиссия/низкая активность болезни через 5 лет, %
М	3,7	55	27/15	23,5/50
Ж	8,8	41	49/25	12,5/32,7



В/С – внутрисуставно, БПВП – базисные противовоспалительные препараты, МКТ – метотрексат, ЦсА – циклоспорин А, ССЗ – сульфосалазин, ЛЕФ – лефлюномид, ФНО – фактор некроза опухолей, ПУФО – псоларен + ультрафиолетовое облучение, УФО – ультрафиолетовое облучение В

Kavanaugh A.F. et al., J Rheumatol, 2006; 33: 1417-1421

Рис. 4. Рекомендации GRAPPA* по лечению псориатического артрита в зависимости от характеристик болезни и вовлечения отдельных органов

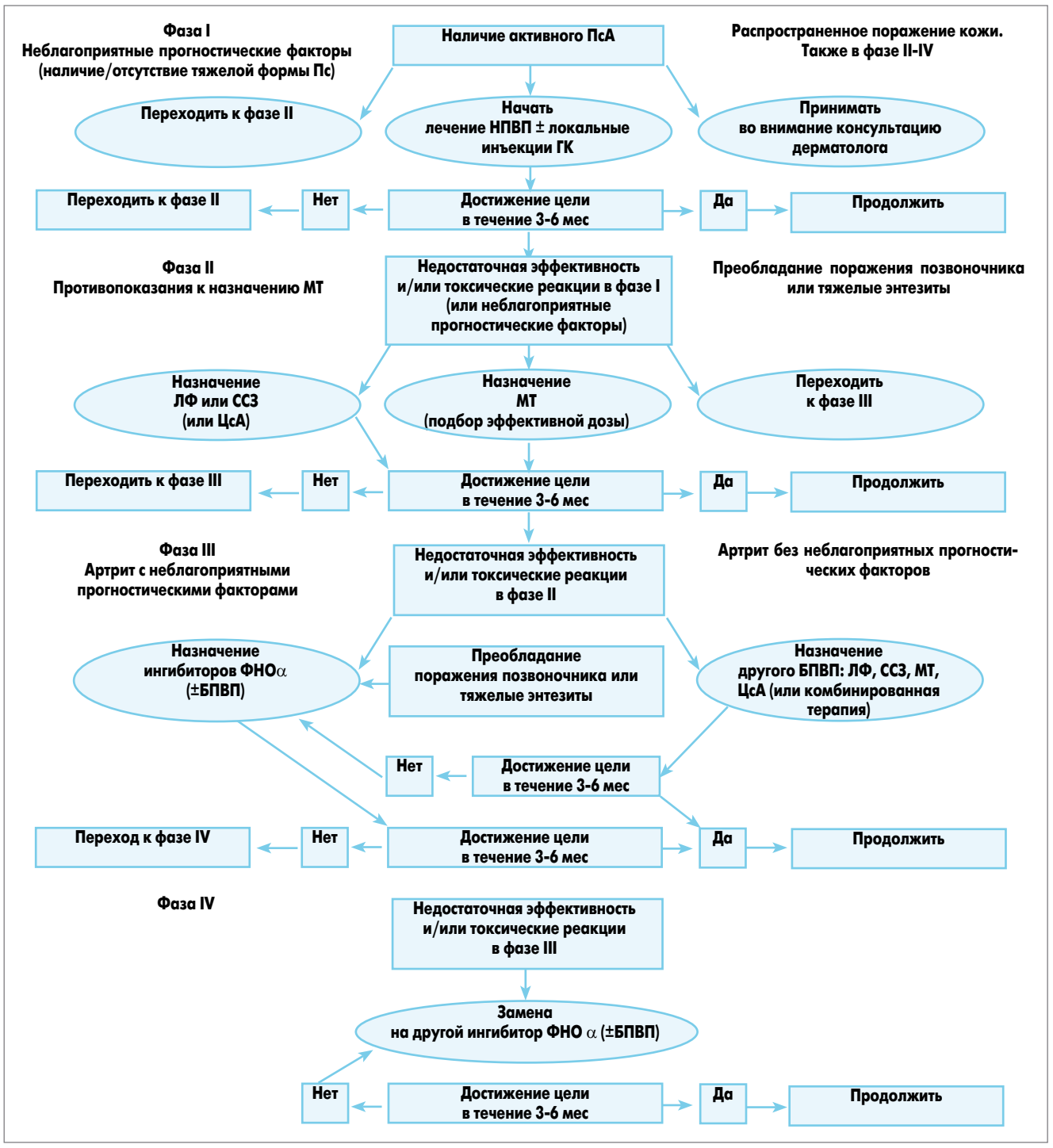


Рис. 5. Рекомендации EULAR по фармакотерапии ПсА

наблюдения. Результаты исследования GO-REVEAL свидетельствуют об эффективности голимумаба при подкожном введении каждые 4 нед: снижение выраженности проявлений суставного и кожного поражения у больных активным ПсА, у которых отсутствовал ответ на НПВП или БМП.

Стратегия «лечение до достижения цели» и «жесткий контроль» первично была разработана для РА. Будучи успешной при РА, эта концепция может быть экстраполирована на ПсА. В 2011 г. экспертами EULAR была предпринята попытка осуществить метаанализ публикаций относительно применения стратегии «лечение до достижения цели» при ПсА, однако таковых публикаций не оказалось. Результаты поиска данных литературы в этой области ограничились небольшим количеством не сравнительных исследований, большинство из них – это рандомизированные клинические исследования (РКИ) ингибиторов ФНО, имеющие ветвь «ранний выход» на неделях 12-16 (L. Coates, 2015). В 2014 г. были опубликованы рекомендации по принципу «лечение до достижения цели» для ПсА (см. № 2, 2015 г.).

В конце 2015 г. планируется публикация обновленных европейских рекомендаций, в которые будут добавлены другие препараты с новым механизмом действия: устекинумаб (в Украине зарегистрирован для лечения псориаза), секукинумаб и апремиласт – таргетный синтетический БМП, ингибитор фосфодиэстеразы 4. Обновленные рекомендации будут содержать 5 общих принципов и 10 рекомендаций и освещать терапевтические подходы по всем существующим лекарственным препаратам: от НПВП до новых агентов (L. Gossec, J.S. Smolen, 2015). Основной целью лечения будет достижение ремиссии или низкой активности болезни. В ближайшее время также будут валидированы критерии ремиссии/низкой активности болезни для индекса активности при ПсА (DAPSA).

Пероральный селективный ингибитор фосфодиэстеразы 4 апремиласт предпочтительно назначать пациентам с неэффективностью традиционных синтетических БМП и противопоказаниями для применения биологических БМП. В отдельную группу выделены пациенты с преимущественными аксиальными и энтезиальными проявлениями, у которых доказана неэффективность традиционных синтетических БМП.

Рекомендации GRAPPA также обновлены и будут поданы в печать.

Таким образом, ключевыми принципами в формировании успешной терапевтической стратегии при ПсА на сегодняшний день являются в первую очередь ранняя диагностика и учет индивидуальных скелетно-мышечных симптомов и поражения кожи. Подлежат уточнению критерии ремиссии/низкой активности болезни, а также терапевтическая стратегия после достижения цели.

Новини

Комбинированная поведенческая стратегия в лечении пациентов с остеоартритом

В лечении пациентов с остеоартритом (ОА) имеют значение как медицинские, так и поведенческие стратегии. Исследователи из центра медицинского обслуживания ветеранов г. Durham в штате Северная Каролина (США) изучали эффективность комбинированного подхода, который заключался в контроле выполнения рекомендаций по коррекции образа жизни пациентами и врачами первичного звена. В исследовании приняли участие 300 амбулаторных пациентов пожилого возраста с избыточным весом и симптомным ОА тазобедренных или коленных суставов, а также 30 терапевтов, которые их наблюдали.

Пациентов рандомизировали в группу обычной терапии ОА и группу, в которой также применялась комбинированная поведенческая стратегия. В экспериментальной группе 1-2 раза в месяц проводились телефонные консультации пациентов по вопросам контроля массы тела и физической активности, а также назначалась когнитивно-поведенческая терапия болевого синдрома. Кроме того, индивидуальные рекомендации по терапии ОА для каждого пациента рассылались по электронной почте врачам первичного звена, которые осуществляли наблюдение по месту жительства.

Через 12 мес отмечалось достоверное улучшение общих оценок по индексу WOMAC на 4,1 балла в экспериментальной группе по сравнению с группой стандартного лечения (95% доверительный интервал от -7,2 до -1,1 балла; p=0,009). По подшкале функционирования WOMAC наблюдалось улучшение на 3,3 балла (95% ДИ от -5,7 до -1,0 балла; p=0,005). Положительная динамика по подшкалам боли, физической активности и депрессии, связанной с ОА, не достигла уровня статистической достоверности. У 42% пациентов экспериментальной группы изменения были расценены как клинически значимые по сравнению с 32% в группе обычной терапии.

Таким образом, простые меры по контролю выполнения врачебных рекомендаций и когнитивно-поведенческая психотерапия в формате телефонных консультаций ощутимо влияют на результаты лечения ОА у пациентов пожилого возраста.

Ann Intern Med. Published online 22 December 2015 doi: 10.7326/M15-0378.

Распространенность остеоартрита и образ жизни: результаты популяционного исследования

Целью данного исследования, выполненного в четырех городах провинции Альберта (Канада), было стратифицировать распространенность ОА коленных и тазобедренных суставов у женщин и мужчин разных возрастных групп, а также изучить зависимость частоты жалоб от модифицируемых факторов образа жизни. В достаточно большой популяции (n=4733) лиц в возрасте 18 лет и старше проводился телефонный опрос на предмет наличия боли в суставах, связанных с ней нарушений функционирования и сопутствующих факторов, таких как масса тела, характер и интенсивность физических нагрузок, потребление витаминов и др. Из этой выборки 1808 участников дополнительно были обследованы врачами во время визитов в поликлиники.

В результате общая распространенность ОА, по данным самооценки респондентами, составила 14,8%. 10,5% опрошенных жителей жаловались на боль и нарушение функции коленных суставов, 8,5% отметили у себя наличие проблем с тазобедренными суставами. У женщин по сравнению с мужчинами во всех возрастных группах отмечалась более высокая распространенность ОА коленных (8,9 и 6,3% соответственно; p=0,001) и тазобедренных суставов (7,6 и 4,4% соответственно; p=0,001), а также более выраженные ограничения подвижности и болевой синдром по причине ОА обеих локализаций. И у мужчин, и у женщин, которые прошли дополнительное обследование в поликлинике, реальная распространенность ОА, подтвержденная диагнозами врачей, была закономерно меньшей, чем по данным только телефонного опроса.

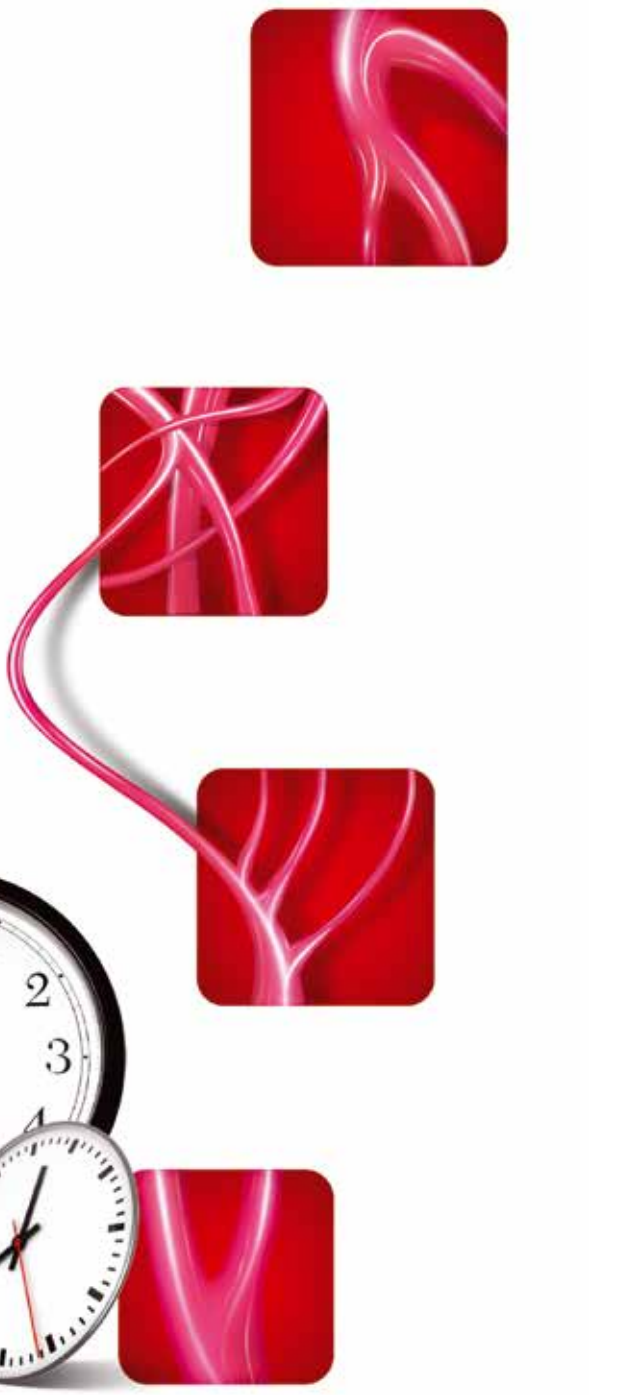
Наличие ожирения (индекс массы тела >30 кг/м^2) достоверно ассоциировалось с наличием коленного ОА (отношение шансов 4,37; 95% ДИ 2,08-9,20) и ОА тазобедренных суставов (ОШ 2,52; 95% ДИ 1,17-5,43). Респонденты, которые много времени проводят стоя или много ходят пешком, но не переносят и не поднимают тяжестей, в 2 раза реже сообщали о наличии ОА тазобедренных суставов. Те участники опроса, которые в повседневной жизни поднимают и переносят легкие вещи, часто поднимаются по лестнице или по склону, также в 2,2 раза реже жаловались на проблемы с тазобедренными суставами. Вероятность наличия ОА тазобедренных суставов была в 1,9 раза меньшей у тех, кто потребляет рекомендованные или более высокие количества витамина С (90 мг/сут для мужчин и 75 мг/сут для женщин).

Авторы заключили, что результаты представленного исследования соотносятся с данными других популяционных срезов и еще раз подтверждают необходимость обратить внимание на женскую популяцию как более подверженную развитию ОА, а также свидетельствуют о положительном влиянии повседневных физических нагрузок на состояние коленных и тазобедренных суставов.

BMC Public Health. 2015 Nov 30; 15: 1195.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***

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

REGISTERED COMPANY ISO 9001: 2009
GOOD MANUFACTURING PRACTICE GMP

Гендерная медицина: мультидисциплинарный подход к оценке и коррекции влияния гормонального гомеостаза на сердечно-сосудистое здоровье

15 октября в г. Киеве состоялась научно-практическая конференция «Гендерная медицина: взгляд кардиолога, терапевта и гинеколога. Udate рекомендаций по ЗГТ», организованная в рамках проекта «EuroCongress.UA» при поддержке Ассоциации кардиологов Украины, Ассоциации эндокринологов Украины, Ассоциации акушеров-гинекологов Украины, Украинской ассоциации остеопороза, благотворительной организации «Благодійний фонд розвитку інновацій медицини «РІМОН». В междисциплинарном формате с участием кардиологов, гинекологов, эндокринологов и других специалистов обсуждались вопросы здоровья женщин и мужчин с точки зрения возрастных периодов гормональной перестройки, особенности применения гормональной терапии в перименопаузе, влияния гормонального гомеостаза на сердечно-сосудистый риск и соматическое здоровье. Предлагаем вашему вниманию краткое изложение некоторых выступлений.

В рамках междисциплинарного консилиума «Патологическая менопауза – вызов здоровью женщины» **руководитель отдела дислипидемий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Елена Ивановна Митченко** представила современные взгляды на оценку сердечно-сосудистого риска у пациенток с постхирургической менопаузой и возможности его снижения.

– Вопреки представлениям, что кардиоваскулярной патологией чаще страдают мужчины, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) выше среди женщин. По данным европейских источников (2012 г.), из всех смертей в возрасте до 75 лет 42% связаны с ССЗ у женщин и 38% – у мужчин. В Украине уровень смертности от ССЗ в 2012 г. составлял 57,2% у женщин и 42,8% у мужчин. Вместе с тем у женщин ССЗ развиваются в среднем на 10 лет позже, чем у мужчин, на фоне гипоэстрогении во время менопаузы, причем возраст наступления менопаузы имеет прогностическое значение. Ранняя (до 45 лет) и особенно постхирургическая менопауза существенно повышает сердечно-сосудистый риск.

По данным большого популяционного исследования, которое было проведено в г. Днепропетровске, установлено, что распространенность таких важных факторов риска развития кардиоваскулярной патологии, как абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, нарушения углеводного обмена, среди женского населения увеличивается после наступления менопаузы. Например, если распространенность АГ среди женщин пременопаузального возраста составляла около 30%, то в постменопаузальной когорте этот показатель вырос до 68%; распространенность сахарного диабета – 3 и 18% соответственно. У 4% женщин постменопаузального возраста уровень общего холестерина превышал 5 ммоль/л.

Средний возраст наступления менопаузы согласно результатам исследования составляет 48,9 года, что соответствует официальным статистическим данным МЗ Украины (в Европе – 51,3 года). Безусловно, такой молодой средний возраст обусловлен не только естественной менопаузой, но и последствиями более высокой, чем в европейских странах, хирургической активности при заболеваниях женской половой сферы.

Известно, что дефицит половых гормонов, в первую очередь эстрогенов, в постменопаузе является пусковым фактором для проатерогенных изменений липидного спектра крови, а также нарушений ее свертываемости, развития инсулинорезистентности, гипергомоцистеинемии и других неблагоприятных метаболических эффектов, которые формируют общий сердечно-сосудистый риск. Для обозначения взаимосвязи между гормональными изменениями и метаболическими нарушениями в женском организме в 1997 г. был введен новый термин – «менопаузальный метаболический синдром».

Длительное время продолжались дискуссии о пользе и рисках заместительной гормональной терапии (ЗГТ) или менопаузальной гормональной терапии (МГТ; этот термин в настоящее время считается более корректным) у женщин с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, что связано с неоднозначными результатами популяционных исследований. На сегодняшний день в клинических рекомендациях профильных ассоциаций уже сформулированы определенные выводы по этому вопросу.

Эпидемиологические и обсервационные исследования продемонстрировали возможность эффективной кардиопротекции при применении ЗГТ. У женщин на ранней стадии менопаузы или после хирургической менопаузы применение ЗГТ восполняет образовавшийся дефицит эстрогенов, что способствует нормализации обмена липидов, глюкозы и инсулина, сосудистого тонуса, процессов коагуляции.

Решающим является время начала ЗГТ, что связано с различными эффектами эстрогенов на здоровые и пораженные атеросклерозом сосуды. В интактных сосудах эстрогены действуют как стабилизаторы функции эндотелия и предотвращают отложение липопротеинов низкой плотности, но в отношении сформированных атеросклеротических бляшек оказывают дестабилизирующее действие. Поэтому у женщин с уже развившейся ишемической болезнью сердца (ИБС) назначение эстрогенов может повышать риск коронарных событий в первые 1-2 года после инициации терапии, что было показано в исследовании WHI (2002), наиболее часто цитируемом противниками ЗГТ. Следует отметить, что средний возраст женщин, принявших участие в этом исследовании, составлял 63 года, то есть ЗГТ назначалась уже после наступления менопаузы. Эти результаты были учтены в рекомендациях Американской ассоциации сердца (АНА, 2011) и европейских рекомендациях по профилактике ССЗ (2012) и ведению пациентов со стабильной ИБС (2013): не рекомендуется начинать ЗГТ в возрасте старше 60 лет исключительно с целью первичной или вторичной профилактики ИБС.

В Глобальном консенсусе по МГТ (T. de Villiers et al., 2013) сформулирована концепция «терапевтического окна»: гормональную терапию рекомендуется назначать до 60 лет и/или не позже 10 лет после наступления менопаузы. Именно в этот период ЗГТ оказывает максимальное кардиопротекторное влияние. У женщин моложе 60 лет с недавно наступившей менопаузой и без ССЗ назначение ЗГТ не оказывает раннего неблагоприятного влияния и может снижать заболеваемость и смертность от ИБС.

Решение о продолжении ЗГТ в возрасте старше 60 лет следует принимать на основании тщательной совместной оценки преимуществ и рисков терапии гинекологом и кардиологом. Необходимо оценивать индивидуальный сердечно-сосудистый риск, который зависит от совокупности многих факторов: возраста, уровня артериального давления (АД), холестерина, индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии, состояния сонных артерий и др. Для этого целесообразно применять специальные клинические инструменты учета факторов риска, например шкалы SCORE.

В настоящее время завершается работа над новыми рекомендациями Европейского общества кардиологов по профилактике ССЗ, которые планируется опубликовать в 2016 г. В предварительной редакции этого документа указано, что риск развития ССЗ у женщин может возрастать от ряда специфических причин, независимо от стандартных факторов риска. К таким причинам отнесены преэклампсия и гипертензия беременных, синдром поликистозных яичников, ранняя менопауза (до 40 лет). В новых рекомендациях отсутствуют упоминания о риске, связанном с назначением ЗГТ. Отмечено, что используемое в настоящее время третье поколение низкодозовой комбинации эстрогенов и прогестинов не повышает вероятность наступления неблагоприятных коронарных событий и может назначаться после оценки исходного липидного профиля.

Заведующая отделом эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук более детально рассмотрела нейроэндокринные характеристики переходного периода в жизни женщины.

– Средний возраст наступления менопаузы – около 50 лет, однако угасание функции яичников начинается намного раньше. Согласно классификации группы изучения этапов старения репродуктивной системы женщины (STRAW) Международного общества менопаузы в жизни женщины выделяют период перехода в менопаузу, который в свою очередь подразделяют на ранний (до -10 лет до прекращения менструаций) и поздний (-3 года). С 35-40 лет женщина должна помнить, что процессы инволюции начались, а врач должен рассматривать ее соматическую патологию в связи с возможными изменениями гормонального гомеостаза. Отсюда важный посыл для семейных врачей, терапевтов, кардиологов: если женщина не заинтересована в репродуктивной функции и не имеет половой жизни, это не значит, что она не должна посещать гинеколога. Гинеколог может помочь выявить возможные гормональные причины развития или прогрессирования соматических заболеваний, а в некоторых случаях гинекологическое обследование пациенток, которые обращаются, например, к кардиологу по поводу ССЗ, позволяет вовремя выявить онкологическую патологию и тем самым продлить женщине жизнь.

Нейрогормональные последствия естественной и хирургической менопаузы кардинально различаются. Если при постепенном угасании эндокринной функции яичников успевает произойти компенсаторное повышение синтеза андрогенов надпочечниками с их преобразованием в эстрогены в жировой ткани, то при одномоментном удалении яичников их андрогенсинтезирующая функция выключается резко, а скомпрометированные стрессами вследствие образа жизни надпочечники не в состоянии компенсировать этот дефицит, что проявляется потерей либидо, депрессией, снижением толерантности к нагрузкам. Поэтому часть пациенток при наступлении естественной менопаузы может обойтись без гормональной терапии, но при хирургической менопаузе, особенно если она наступает раньше возраста естественной (до 50 лет), симптомы, как правило, резко выражены, и это состояние нужно обязательно компенсировать.

Симптомы климактерия и связанные с менопаузой заболевания с возрастом прогрессируют, но не все получают должную оценку со стороны врачей. Приливы считаются наиболее характерным симптомом менопаузы и связаны с участием эстрогенов в

Продолжение на стр. 40.

Гендерная медицина: мультидисциплинарный подход к оценке и коррекции влияния гормонального гомеостаза на сердечно-сосудистое здоровье

Продолжение. Начало на стр. 39.

процессах терморегуляции посредством влияния на уровни серотонина и норадреналина. Исследования с применением однофотонной эмиссионной компьютерной томографии показали, что приливы ассоциируются с резким снижением кровотока в гиппокампе – структуре головного мозга, которая играет важную роль в процессах памяти и других когнитивных функций. Отсюда – возможная связь приливов с когнитивными нарушениями у постменопаузальных женщин и даже повышением риска развития болезни Альцгеймера. Этот механизм также объясняет эффективность антистрессорной терапии (адаптогенов, ноотропов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина) в отношении приливов у перименопаузальных женщин. Причем эту терапию может назначить любой врач еще до начала ЗГТ, без консультации гинеколога и применения дополнительных методов обследования, объяснив пациентке, что это поможет не только справиться с приливами, но и но и предупредить ухудшение когнитивных функций.

Эстрогены играют роль в регуляции многих нейротрансмиттерных систем головного мозга и соответствующих функций – холинергической (память, внимание), дофаминергической (координация движений), серотонинергической (регуляция эмоций), норадренергической (когнитивные функции). Симптомы, соответствующие нарушениям в перечисленных сферах, могут появляться в периоде перехода в менопаузу, и именно в этот период могут быть эффективно устранены посредством назначения ЗГТ, тогда как в постменопаузе нарушения в головном мозге уже, как правило, необратимы и не отвечают на гормональную терапию.

Влияние эстрогенов на сосуды реализуется негеномным, быстрым путем (активация синтеза NO, дилатация) и за счет долговременных геномных механизмов (влияние на функции эндотелия и течение атеросклероза). Кардиопротекторные эффекты ЗГТ показаны во многих исследованиях. К сожалению, данные о повышении риска коронарных событий и развития рака грудной железы у женщин на фоне ЗГТ, полученные в исследовании WHI и неосторожно представленные экспертами как сенсация в 2002 г., надолго определили сдержанное отношение врачей к гормональной терапии и вызвали гормонофобию у населения. Сегодня уже известно, что негативные результаты были обусловлены поздним возрастом включения женщин в исследование и дестабилизирующим влиянием эстрогенов на сформированные атеросклеротические бляшки.

Гормональная терапия, начатая на ранних стадиях атеросклероза, – это реальная профилактика прогрессирования поражения сосудов и кардиопротекция. Это нашло отражение в Глобальном консенсусе по МГТ (2013), который рекомендует начинать ее в возрасте до 60 лет и в течение не более 10 лет после наступления менопаузы. У женщин с преждевременным истощением яичников рекомендуется использование системной МГТ по крайней мере до среднего возраста естественной менопаузы (50-52 года).

Что касается постхирургической менопаузы, то соотношение риска и пользы ЗГТ зависит от типа операции, возраста пациентки и стадии поражения сосудов на момент обращения. Например, если к кардиологу обращается 45-летняя женщина, которой в 30 лет в связи с кровотечением в родах удалили матку с сохранением яичников, то ей еще можно и нужно назначить ЗГТ, если это не было сделано раньше. Если же в возрасте 30 лет были удалены матка с придатками, то ускоренное прогрессирование атеросклероза может произойти даже за 10 лет, поэтому необходимо тщательно оценить индивидуальный сердечно-сосудистый риск, чтобы решить, можно ли начинать ЗГТ.

В 2015 г. эксперты Североамериканского общества менопаузы (NAMS) сделали заявление, в котором поддержали возможность продления МГТ до возраста 65 лет и дольше, если польза от лечения симптомов менопаузы преобладает над возможными рисками. При этом сделан акцент на индивидуальном подходе вместо прекращения МГТ только по критериям возраста женщины.

Что касается опасений по поводу онкологических заболеваний, то ЗГТ как фактор риска развития рака грудной железы имеет меньшее значение по сравнению со многими другими факторами, такими как избыточная масса тела и злоупотребление алкоголем. Кроме того, доказано, что ЗГТ снижает риск развития карциномы эндометрия, который часто недооценивается у женщин в постменопаузе.

Менопауза – не болезнь, а естественный процесс с высокой долей индивидуальности, который требует не лечения, а сопровождения. В этот период жизни женщины гинеколог и терапевт должны быть рядом, чтобы помочь справиться с новыми симптомами и скорректировать влияние гормональных изменений на соматическое здоровье.

Руководитель отдела профилактики хронических неинфекционных заболеваний ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», кандидат медицинских наук Анна Сергеевна Исаева проанализировала практические аспекты сочетанного применения ЗГТ и статинов.

– Основным показанием для назначения ЗГТ является лечение симптомов, ассоциированных с климактерием. В то же время сам по себе менопаузальный переход и весь период климакса связан с прогрессированием атеросклероза и повышением частоты развития сердечно-сосудистой патологии. Поэтому изучение эффектов сочетания ЗГТ с липидснижающей терапией представляется актуальным.

В классических исследованиях WHI и HERS частота кардиоваскулярных событий на фоне ЗГТ снижалась именно в тех группах, в которых женщины получали статины. Предполагается, что одновременный прием статинов может компенсировать негативные влияния ЗГТ, связанные с тромбоэмболией.

В исследовании, проведенном на клинической базе Национального института терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины (В.И. Волков, А.С. Исаева), изучались эффекты сочетанного применения ЗГТ (2 мг эстрадиола + 10 мг дидрогестерона) и аторвастатина в дозе 20 мг/сут по сравнению с монотерапией аторвастатином или только применением ЗГТ у 90 перименопаузальных женщин. Медиана возраста в группах составляла 55, 55,5 и 52,5 года соответственно. Исходно группы были сопоставимы по уровню общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Также не было выявлено достоверных различий между группами по уровню АД, частоте сердечных сокращений (ЧСС), толерантности к физической нагрузке.

Безусловно, одна из важнейших целей ЗГТ – коррекция климактерических симптомов и улучшение качества жизни женщин в менопаузе, поэтому большой фрагмент нашей работы был посвящен этим аспектам. При оценке симптомов климактерия (по индексу Куппермана в модификации Е.В. Уваровой) нами было установлено, что ЗГТ и комбинация ЗГТ с аторвастатином способствуют статистически достоверному снижению выраженности этих симптомов, в то время как в группе монотерапии аторвастатином такого эффекта не наблюдалось.

При изолированном применении аторвастатина качество жизни женщин существенно не изменялось или даже снижалось. Возможно, это связано с появлением мышечных симптомов, к которым женщины более чувствительны, чем мужчины. Эти симптомы еще не соответствуют клиническому диагнозу миопатии, но тем не менее заставляют ограничивать физическую активность, в результате чего снижается толерантность к нагрузкам. В нашем исследовании при сочетанной терапии толерантность к нагрузкам, по данным анализа результатов тредмил-теста, не изменялась, при изолированной ЗГТ – повышалась. В австралийском исследовании, проведенном с участием женщин в пери- и постменопаузе (Australian Longitudinal Study on Women's Health), также было установлено, что снижение качества жизни на фоне терапии аторвастатином происходит преимущественно за счет появления слабости и снижения физической активности.

Известно, что естественная менопауза может протекать с прибавкой массы тела на 6-8 кг. Применение ЗГТ сопряжено со снижением массы тела или, по крайней мере, отсутствием прибавки в перименопаузе. В нашем исследовании комбинация ЗГТ и аторвастатина оказывала положительное влияние на ИМТ (снижение на 6,6% в группе ЗГТ и на 8,9% в группе комбинированной терапии) и состав тела (увеличивалось соотношение мышечной и жировой ткани по данным биоимпедансометрии). Нас заинтересовал эффект повышения веса в группе аторвастатина: в среднем ИМТ увеличился на 7,5%. Такой результат был несколько неожиданным, но при анализе литературы мы обнаружили похожие данные по нескольким исследованиям. В исследовании TNT было выявлено повышение массы тела на фоне терапии статинами в среднем на 0,9 кг за первый год. В экспериментальной работе L. Aguirre показана способность статинов повышать массу тела, влиять на распределение жировой ткани в организме, увеличивая количество висцерального жира ткани, и вызывать инсулинорезистентность. Недавно в журнале Lancet был опубликован метаанализ результатов терапии статинами у более чем 223 тыс. пациентов, в котором показано увеличение веса в среднем на 0,33 кг в год при сравнении статинов с плацебо, но не в исследованиях, где сравнивались высокие и низкие дозы статинов. Авторы сделали вывод, что данный эффект не связан с прямым действием статинов на ГМГ-КоА-редуктазу (D.I. Swerdlow et al., 2015). Возможно, эффект увеличения веса связан с поведением самих пациентов, которые позволяют себе чаще нарушать диету «под прикрытием» статинами, или влиянием мышечных симптомов, снижающих физическую активность.

Сочетанное применение ЗГТ и аторвастатина в нашем исследовании вызывало более значимое снижение уровня общего холестерина (на 11,7% от исходного), холестерина ЛПНП (на 24,7%) и повышение концентрации холестерина ЛПВП (на 19,4%) по сравнению с группами монотерапии аторвастатином или ЗГТ. Также было установлено, что комбинированная терапия препятствует росту уровня триглицеридов, характерному на фоне ЗГТ.

Вторая часть работы касается критериев отбора пациенток на ЗГТ. На данный момент наиболее признанной является гипотеза «терапевтического окна» – назначение ЗГТ при раннем атеросклерозе, ориентируясь на возраст женщин. Мы предложили свою концепцию «сосудистого здоровья» женщины: ее смысл сводится к тому, что здоровые коронарные артерии (КА) на момент инициации ЗГТ позволяют проводить лечение безопасно и достаточно продолжительно.

Сначала мы проанализировали состояние КА у 98 женщин в перименопаузе с различным типом болевого синдрома – типичной и атипичной болью в груди. Если при типичной загрудинной боли постановка диагноза не вызывала трудностей и кардиологи наблюдали пациенток в соответствии с классическими рекомендациями по ведению хронической ИБС, то у женщин с атипичной болью при выполнении ангиографии обнаруживался более высокий процент поражения КА, чем можно было ожидать, исходя из оценки претестовой вероятности ИБС – у большинства пациенток она была низкой, также большая часть обследованных имели низкий или средний сердечно-сосудистый риск. У 26,6% пациенток обнаружено сужение КА более 50%, 40% – ме-

нее 50%. С точки зрения концепции «сосудистого здоровья» эти пациентки автоматически выбывают из перечня кандидатов на получение ЗГТ в связи с повышенным риском коронарных событий.

Также мы проанализировали состояние КА в зависимости от исходного уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) как показателя эстрогенпродуцирующей функции яичников. Среди женщин с уровнем ФСГ <25 МЕ/л (что соответствует пременопаузе, то есть умеренному снижению эстрогеновой защиты) в 24,1% случаев было выявлено сужение КА менее 50%, что также указывает на повышенный риск при назначении ЗГТ.

Таким образом, оценив состояние КА, можно более обоснованно и уверенно назначать ЗГТ, чем при использовании концепции «терапевтического окна», основанной только на возрасте женщин. Это требует вовлечения в процесс кардиологов и применения дополнительных методов обследования, зато у женщин с подтверждением интактных КА назначенная ЗГТ будет более безопасной и эффективной.

Профессор кафедры урологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук Николай Иванович Бойко в лекции «Синдром андрогенодефицита как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний» охарактеризовал влияние уровня половых гормонов на здоровье мужчин.

– Для обозначения возрастного гипогонадизма у мужчин по аналогии с женской менопаузой применяются понятия «мужской климакс» и «андропауза», хотя они не совсем точно отражают происходящие процессы. Уровень тестостерона с возрастом снижается не линейно и без резкого падения. По данным Европейского исследования старения мужчин (EMAS), полученные профили концентрации имели два периода снижения – в 50-55 лет и после 70 лет. С 65 до 70 лет отмечается некоторое повышение уровня, которое, однако, не достигает максимальных значений, наблюдаемых в 20-40 лет. Установлено, что уровень тестостерона в любом возрасте обратно пропорционален ИМТ. Поэтому кроме первичного гипогонадизма, ассоциированного преимущественно с возрастом, выделяют вторичный, связанный с ожирением и метаболическим синдромом. Наибольшее влияние на эффекты инсулина и метаболизм половых гормонов оказывает висцеральная жировая ткань. При одном и том же ИМТ телосложение и количество висцерального жира могут сильно различаться, поэтому во все критерии метаболического синдрома включен такой важный показатель, как окружность талии, позволяющий точнее определять абдоминальное ожирение. Важно отметить, что гипогонадизм, связанный с ожирением, может быть обратимым. В одном из исследований на фоне низкокалорийной диеты и похудения уровень тестостерона повышался статистически значимо от исходного уже через 6 мес, даже у мужчин с ИМТ выше 35 кг/м^2 (N. Lima et al., 2000).

Среди многочисленных клинических проявлений дефицита тестостерона у мужчин врачам хорошо известны снижение либидо и эректильная дисфункция (ЭД), но при этом меньше внимания уделяется таким симптомам, как утомляемость, неврастения, тревожность, депрессия, нарушения сна, а также сердечно-сосудистым аспектам проблемы. Тестостерон оказывает важные метаболические эффекты: ингибирует липопротеинлипазу, замедляя отложение жира, стимулирует липолиз, повышает чувствительность мышечной ткани к инсулину. Дефицит тестостерона приводит к повышению уровня холестерина, прогрессированию атеросклероза и развитию АГ.

По данным 10-летнего наблюдательного исследования у пожилых мужчин, низкий уровень тестостерона (медиана 6,1 нмоль/л) по сравнению с высоким (медиана 17,4 нмоль/л) ассоциировался с повышением риска смерти на 40%, причем соотношение рисков почти не зависело от возраста, образа жизни, количества жировой ткани, уровня АД, липопротеинов крови, наличия сахарного диабета и сопутствующих ССЗ (G.A. Laughlin et al., 2008).

С другой стороны, ЭД как симптом гипогонадизма может быть ранним маркером ИБС. По данным Montorsi и соавт. (2005), тяжесть ИБС в группе мужчин в возрасте 54-56 лет коррелировала с распространенностью ЭД, а у 71% пациентов с хронической ИБС ЭД предшествовала заболеванию сердца со средним интервалом 25 мес. Одна из гипотез, объясняющих, почему ЭД является предвестником ИБС и других ССЗ, основывается на различиях диаметра артерий. Поскольку артерии полового члена имеют меньший диаметр (1-2 мм) по сравнению с коронарными (3-4 мм), каротидными (5-7 мм) и другими артериями, их поражение атеросклерозом раньше приводит к клиническим проявлениям в виде ЭД. Мужчина с ЭД в возрасте 40-70 лет в 60-70% случаев является кардиологическим или сосудистым больным.

Таким образом, метаболический синдром и дефицит тестостерона являются взаимопотенцирующими факторами риска развития ССЗ и сердечно-сосудистой смерти. Возможности раннего терапевтического вмешательства в этот порочный круг заключаются в основном в коррекции образа жизни (контроль массы тела и липидного профиля крови), а если уже наблюдается клинически очерченный метаболический синдром, то показана соответствующая фармакотерапия, например статинами.

Вопреки распространенному мнению, что гиполипидемическая терапия усугубляет гипогонадизм, доказано, что статины снижают уровень общего тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны, но не влияют на уровень физиологически активной фракции свободного тестостерона. Кроме того, имеются экспериментальные данные о том, что статины могут усиливать эректильный ответ у животных, а также действие силденафила при лечении ЭД.

Следует отметить, что ЭД также опосредованно играет роль в сердечно-сосудистом континууме. Сексуальная активность является важной составляющей качества жизни пациентов с ССЗ. Продолжительность жизни мужчин коррелирует с сексуальной активностью. Недостаток сексуальной активности, связанный с ЭД, провоцирует снижение уровня тестостерона за счет центрального действия на гипоталамо-гипофизарную ось (E. Carosa et al., 2004). Поэтому терапевтам и кардиологам следует учитывать этот аспект в работе с пациентами.

Заведующая отделением профилактики и лечения сахарного диабета Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, кандидат медицинских наук Татьяна Юрьевна Юзвенко напомнила о такой проблеме, как субклинические нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ).

– Адекватное функционирование ЩЖ жизненно важно для процессов синтеза белка, роста и всех видов обмена. Нарушение синтеза тиреоидных гормонов сказывается на работе многих органов и систем, в том числе сердечно-сосудистой. При этом гипо- или гиперфункция железы может длительное время не проявляться клинически.

Скрининговым индикатором функции ЩЖ является уровень тиреотропного гормона (ТТГ), который по принципу обратной связи регулирует выработку тироксина (Т4). Соответственно, повышение уровня ТТГ указывает на гипофункцию ЩЖ, снижение – на гипертиреоз. Диапазон нормальных концентраций ТТГ – от 0,4 до 4,0 мЕд/л. Значения от 4,0 до 10,0 мЕд/л соответствуют субклиническому гипотиреозу, свыше 10,0 мЕд/л – указывают на манифестный гипотиреоз. Значения менее 0,1 мЕд/л означают подавление ТТГ, что соответствует гиперфункции ЩЖ.

Наиболее частыми причинами гипотиреоза являются хронический аутоиммунный тиреоидит, резекция ЩЖ, дефицит йода, воздействие ионизирующего излучения. Гипотиреоз чаще встречается у женщин: распространенность в женской популяции оценивается в 5,9% по сравнению с 2,3% среди мужчин согласно данным Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской ассоциации тиреоидологии (2012). В Украине, по данным Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко, в 2012 г. было зарегистрировано 97 372 пациента с гипотиреозом, а в 2013 г. – 103 712 (в том числе 2477 случаев у детей в возрасте до 14 лет). Таким образом, вероятность встретить пациента с гипотиреозом в своей практике постоянно увеличивается.

Скрининг на гипотиреоз рекомендуется проводить у всех пациентов старше 60 лет, а также у лиц с факторами риска, к которым относятся патология ЩЖ или ее лечение в анамнезе, сахарный диабет, первичная надпочечниковая недостаточность, хромосомные аномалии (синдром Дауна, Шерешевского-Тернера, Клайнфельтера), пернициозная анемия, гиперхолестеринемия и дислипидемия, повышение уровней креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы, гиперпролактинемия, а также прием лекарственных средств, влияющих на функцию ЩЖ (например, препаратов лития, амиодарона).

Необходимо отметить, что нет ни одного специфического симптома гипотиреоза, это состояние может манифестировать со стороны практически всех органов и систем. Синдром поражения сердечно-сосудистой системы может включать брадикардию, низкий вольтаж и отрицательный зубец Т на ЭКГ, недостаточность кровообращения, гипотонию, полисерозит. Возможны атипичные варианты с гипертонией, постоянной тахикардией при недостаточности кровообращения и с пароксизмальной тахикардией по типу симпатико-адреналовых кризов в дебюте гипотиреоза. Для гипотиреоза характерны сниженный сердечный выброс, диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка, повышение общего периферического сосудистого сопротивления. Кроме того, при дефиците тироксина в организме замедляется окисление холестерина, ухудшается транспорт и выведение атерогенных липидов с желчью, что приводит к проатерогенной дислипидемии и ускоренному прогрессированию атеросклероза. Скрытый гипотиреоз при гипертензии ассоциируется с повышенным пульсовым АД (что свидетельствует об уменьшении эластичности крупных сосудов), ростом суточной вариабельности систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), недостаточным ответом на гипотензивную терапию.

Лечение гипотиреоза заключается в назначении заместительной терапии синтетическим аналогом тироксина – левотироксином, дозировка которого зависит от возраста и наличия ССЗ. При адекватной заместительной терапии все расстройства, связанные с гипотиреозом, обычно полностью регрессируют. Компенсация субклинического гипотиреоза может приводить к нормализации липидного профиля крови даже без назначения гиполипидемических препаратов.

Гипертиреоз (тиреотоксикоз) чаще всего развивается при диффузном токсическом зобе, многоузловом токсическом зобе, подостром тиреоидите, а также может быть следствием передозировки препаратов тиреоидных гормонов, в том числе в результате лечения гипотиреоза. Распространенность диффузного токсического зоба составляет до 2% среди женщин и 0,2% у мужчин, большинство случаев наблюдается в возрасте 30-50 лет. Распространенность субклинического гипертиреоза варьирует от 0,6 до 3,9%.

Как и при гипотиреозе, специфических симптомов тиреотоксикоза нет, клиническая картина складывается из множественных поражений органов и систем. Со стороны сердечно-сосудистой системы обычно наблюдается стойкая синусовая тахикардия с ЧСС ≥120/ мин, аритмии вследствие повышенной возбудимости миокарда (фибрилляция или трепетание предсердий), тенденция к повышению САД и снижению ДАД (высокое пульсовое давление). При отсутствии лечения увеличение минутного объема сердца, объема циркулирующей крови, венозного притока к сердцу и рост периферического сосудистого сопротивления в конечном счете приводят к дистрофии миокарда и развитию сердечной недостаточности. А нарушения ритма дополнительно повышают риск развития тромбоэмболических осложнений.

Консервативное лечение тиреотоксикоза состоит в блокировании синтеза гормонов ЩЖ путем назначения тирозола, пропилтиоурацила или препаратов лития. Также применяются бета-блокаторы, которые не только замедляют сердечный ритм, но и блокируют периферическую конверсию Т4 – Т3. При своевременно начатом лечении и достижении эутиреоза прогноз благоприятный: происходит регресс кардиомегалии, восстанавливается синусовый ритм.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***

Брітомар

ТОРАСЕМІД ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ

ferrer

Takeda

Діуретик для лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю

- **Ефективне зниження АТ при прийомі 1 раз на добу**[1]
- **Забезпечує плавний рівномірний і достатній натрійурез**[2]
- **Сприятливий метаболічний та електролітний профіль**[3–6]
- **Діуретик, що покращує якість життя пацієнта**[7]

АТ – артеріальний тиск. 1. Clinical Effects of Torasemide Prolonged Release in Mild-to-Moderate Hypertension: A Randomized Noninferiority Trial Versus Torasemide Cardiovascular Therapeutics 2008; 26(2): 91–100. 2. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Взаимосвязь периода полувыведения петлевого диуретика, выраженности натрийуреза и показателей центральной гемодинамики у больных ХСН // Сердечная недостаточность, Том 13, №4 (72), 2012. 3. Baumgart P. Torasemide in Comparison with Thiazides in the Treatment of Hypertension. Cardiovascular Drugs and Therapy 1993; 7: 63–68. 4. Achhammer I., Metz P..Low Dose Loop Diuretics in Essential Hypertension. Experience with Torasemide. Drugs 1991;41(Suppl.3): 80–91. 5. Spannbrucker N., Achhammer I., Metz P, Glocke M. Comparative Study on the Antihypertensive Efficacy of Torasemide and Indapamide in Patient with Essential Hypertension Arzneim.- Forsch./ Drug Res 38 (I),Nr. 1-a(1988),190–3. 6.Reyes A.J., Leary W.P. Response of serum potassium concentration to the diuretic torasemide: Formal assessment, Am J Hypertension 2002;15;38A, Abstr. p-13. 7. Muller K. et all. Torasemid vs Furosemid in primary care patient with chronic heart failure NYHAII to IV – efficacy and quality of life. Eur J Heart Fail 2003; 5:793–801.

Діюча речовина. Torasemid. **Лікарська форма.** Таблетки пролонгованої дії. **Фармакотерапевтична група.** Сечогінні препарати. Високоселективні діуретики. Код АТС С03С А04. **Показання.** Лікування набряків, спричинених застійною серцевою недостатністю, захворюваннями нирок або печінки. Лікування есенціальної гіпертензії у вигляді монотерапії або у комплексній терапії з іншими гіпотензивними засобами. **Побічні реакції.** Збільшення частоти сечовиділення, поліурія, нічна поліурія, діарея, запаморочення, головний біль, сонливість. **Фармакологічні властивості.** Гальмує реабсорбцію іонів натрію та хлору у висхідній частині петлі Генле. Таблетки пролонгованої дії забезпечують поступове виділення активної речовини, що знижує коливання її концентрації в крові на відміну від препаратів з негайною дією. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/10403/01/01, UA/10403/01/02 від 15.02.2010. **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.**

Виробник: «Феррер Інтернаціональ, С.А.», Іспанія

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

BRIT-FPA-042015-26

Г.П. Арутюнов, Д.О. Драгунов, А.В.Соколова, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Оценка влияния петлевых диуретиков с разными периодами полувыведения на ретенцию натрия

Поражение почки как органа-мишени часто встречается при артериальной гипертензии и у пациентов с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно в сочетании с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1]. В лечении этих пациентов применяются петлевые диуретики, однако при назначении петлевого диуретика с коротким периодом полувыведения наблюдается пикообразный натрийурез, а затем значительный последозовый антинатрийуретический период, связанный со снижением концентрации препарата в сыворотке крови.

Пикообразный натрийурез приводит к острому поражению канальцев большим количеством натрия [2]. Можно предположить, что интенсивность натрийуреза определяется разным временем периода полувыведения петлевых диуретиков.

В связи с этим целью нашего исследования стало изучение влияния воздействия пикообразного натрийуреза на феномен усиления реабсорбции натрия и связи с экскрецией белка Tamm-Horsfal (THP).

Было проведено открытое сравнительное исследование в параллельных группах. Критерии включения: возраст >18 лет; артериальная гипертония 1-2-й стадий; наличие признаков ХСН; наличие стабильной терапии в течение последних 3 мес; прием петлевых диуретиков; употребление >6 г/сут соли; наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения: тяжелая сопутствующая патология в состоянии декомпенсации, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м^2, вычисленная по формуле Кокрофта-Голта; тяжелые или неконтролируемые артериальные гипертензии на момент отбора (артериальное давление - АД выше 180 мм рт. ст. или диастолическое АД - ДАД выше 110 мм рт. ст.); нефротический синдром; беременность, период лактации.

Из 56 пациентов, участвовавших в ранее проведенном исследовании по изучению натрийуреза, путем статистического анализа была отобрана группа больных (n=28), у которых суточное колебание натрийуреза было ниже 25-го процентиля. Мы предположили, что если у этой группы пациентов суточный натрийурез без применения лекарственных средств достаточно низкий, то, следовательно, реабсорбция натрия у них должна быть наибольшей и они будут наиболее подвержены феномену усиленного возврата натрия.

В исследование были включены 28 пациентов, из них 8 (30%) мужчин и 19 (70%) женщин, средний возраст которых составил 47,0±7,5 года. Индекс массы тела-29,1±2,5кг/м^2,АД–145±12,9/90±8,3 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 74,0±6,8 уд/мин. По профилю суточного АД было «non-dippers» 2 (8%) человека, «night-peakers» 1 (4%) человек. Пациенты были рандомизированы в две группы, получавшие торасемид SR (n=14) и торасемид IR (n=14).

Больные получали торасемид SR или IR в дозах, равных 10 мг/сут, в 09.00. Во время исследования пациентам не разрешалось принимать какие-либо диуретики, кроме исследуемых препаратов.

Все пациенты строго соблюдали водный режим во время проведения натрийуретической пробы – 1500 мл воды, равномерно распределенной в течение суток (в часы бодрствования больного). Также пациенты получали обычную для себя диету, в день проведения пробы не разрешалось пить минеральную воду.

Натрийурез определялся в 8 порциях анализа мочи по Зимницкому с помощью спектрофотометрического анализа. Белок THP определен посредством ИФА-анализа; реактивы – ИФА-набор Human T-H glycoprotein, THP ELISA.

С целью определения реабсорбции натрия проведен забор венозной крови, определен уровень натрия в трехчасовой порции мочи, а также минутный диурез.

(UNa Дальнейшие расчеты произведены по формуле: TNa = V – PNa), где TNa – реабсорбция натрия; V – минутный диурез; UNa – натрий мочи; PNa – натрий плазмы.

Уровень потребляемой соли определен с помощью опросника Charlton: Salt Screener [3].

Между собой сравнивались торасемид SR (замедленного высвобождения) и IR (немедленного высвобождения). Максимальная концентрация в плазме отмечается через 1-2 ч после приема торасемида IR внутрь после еды. Биодоступность – около 80% с незначительными индивидуальными вариациями. Связь с белками плазмы – более 99%. Период T1/2 торасемида и его метаболитов у здоровых добровольцев составил 3-4 ч. Пациенты получали 10 мг препарата однократно после еды в 09.00.

Биодоступность торасемида в форме таблеток пролонгированного действия – 100%. После приема внутрь C_{max} в плазме крови достигается через 1,5 ч. Показатели всасывания не изменяются в случае наличия печеночной или почечной недостаточности. Связывание торасемида с белками плазмы крови составляет >99%. T1/2 торасемида составляет приблизительно 4 ч. Пациенты получали 10 мг препарата однократно независимо от приема пищи в 09.00.

Колебания суточного натрийуреза представлены на рисунке 1.

Данные, отраженные на рисунке, показывают, что на фоне приема торасемида IR отмечается пик экскреции натрия, который приходится на порцию мочи с 09.00 по 12.00, далее можно наблюдать резкое снижение натрийуреза; границу нормальных значений он пересекает в точке, соответствующей интервалу 18.00-21.00. При приеме торасемида SR имеет место плавный натрийурез, его увеличение наблюдается в порциях 09.00-12.00, 12.00-15.00, а затем можно видеть плавное уменьшение натрийуреза, пересечение границы нормальных значений можно наблюдать в интервале 21.00-24.00. Стоит отметить отсутствие «пиков» натрийуреза с крайне высокими значениями экскреции натрия. При этом площади под кривыми у торасемида IR и SR (SIR = 13 603,8 и SSR = 13 741,2) статистически не различимы (p>0,05). На рисунке 1 также представлена медиана колебаний уровня натрия у всех пациентов без приема каких-либо диуретиков. Можно заключить, что при статистически не значимом различии площадей под кривыми у торасемида SR и IR на фоне применения торасемида SR наблюдается плавный, без «пиков», пролонгированный во времени натрийурез.

На рисунке 2 представлены колебания значений реабсорбции натрия в течение суток (соответствующих восьми порциям мочи) в день приема диуретика. Как видно из представленного графика, реабсорбция натрия в интервале 06.00-09.00 не различалась, а в 09.00-12.00 соответствует пику действия диуретиков, в 12.00-15.00 наблюдается ускорение реабсорбции натрия в группе торасемида IR. Окончательное восстановление реабсорбции происходит в 24.00-03.00.

Таблица. Реабсорбция натрия в группах

Группа Торасемида SR (n=14)			
	Медиана	**25-й процентиль**	**75-й процентиль**
TNa 06.00-09.00	**1,2**	**1,1**	**1,3**
TNa 09.00-12.00	**0,6**	**0,3**	**0,7**
TNa 12.00-15.00	**1,3**	**1,2**	**1,3**
Группа Торасемида IR (n=14)			
	Медиана	**25-й процентиль**	**75-й процентиль**
TNa 06.00-09.00	**1,20**	**1,1**	**1,3**
TNa 09.00-12.00	**0,45**	**0,2**	**0,6**
TNa 12.00-15.00	**1,55**	**1,5**	**1,7**

Данные реабсорбции представлены в таблице. Поскольку группы небольшого размера, судить о правильности распределения совокупности выборки невозможно, результаты представлены как медиана и 25-й и 75-й процентили. Из представленной таблицы видно усиление реабсорбции в группе торасемида IR

Продолжение на стр. 44.

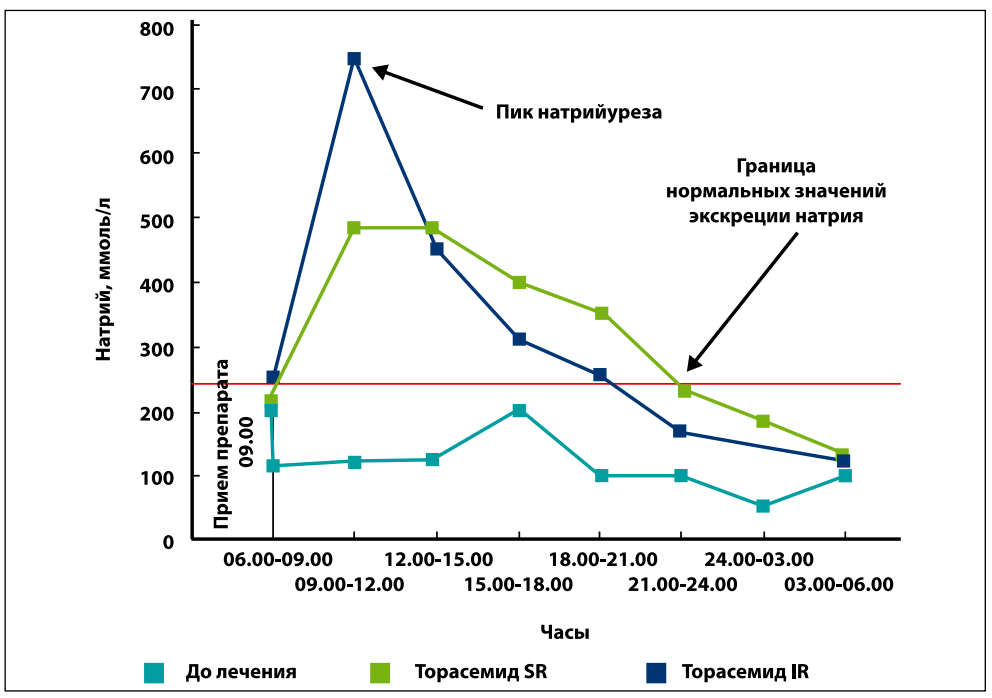


Рис. 1. Динамика колебания суточного натрийуреза. Медиана натрийуреза в группах до, после лечения диуретиками и без влияния диуретиков (n=56 до лечения; n=28 группы Торасемида IR и SR соответственно)

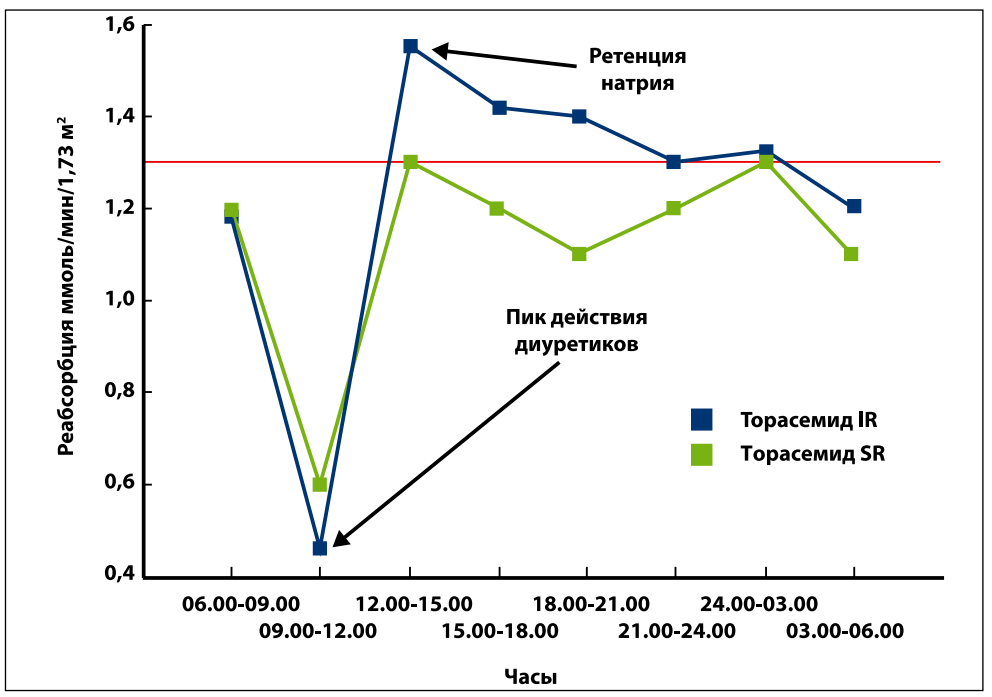


Рис. 2. Реабсорбция натрия у больных, получавших Торасемид IR с SR (n=28, значения представлены в виде медианы)

Г.П. Арутюнов, Д.О. Драгунов, А.В.Соколова, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Оценка влияния петлевых диуретиков с разными периодами полувыведения на ретенцию натрия

Продолжение. Начало на стр. 43.

в период с 12.00 по 15.00, тогда как в группе торасемида SR такого не наблюдается. В остальных точках статистические различия отсутствовали.

Для проверки статистической значимости по сравнению эффекта воздействия препаратов на реабсорбцию натрия был применен критерий Вилкоксона. Исходя из проведенного анализа, следует признать достоверность различий влияния на реабсорбцию натрия торасемида IR по сравнению с торасемидом SR (в интервале 12.00-15.00). Во всех остальных точках данные статистически не различались. Из приведенного рисунка 3 можно видеть, что в период времени с 12.00 по 15.00 медиана в группе торасемида SR находится на уровне нормальных значений реабсорбции, тогда как в группе торасемида IR такого не наблюдается.

Как известно, белок THP (Tamm-Horsfall protein) проявляет протекторное действие в отношении канальцевого аппарата нефрона. Существуют работы, в которых было доказано его ингибирующее действие на воспаление в тубулоинтерстициальной ткани (ТИТ) [4, 5]. В связи с этим белок THP был выбран для подтверждения негативного влияния избыточного натрийуреза и ретенции натрия на функцию ТИТ и канальцевый аппарат почки. Изучался уровень экскреции белка THP в 8 порциях мочи (анализ мочи по Зимницкому) в группах торасемида IR и SR (рис. 4). При анализе данного графика можно проследить, что пик концентрации THP соответствует временному промежутку, когда наблюдалась максимальная ретенция натрия, а также обращает на себя внимание то, что в группе торасемида IR она наиболее выражена. В точке, соответствующей интервалу 12.00-15.00, были получены статистически значимые различия $p<0,05$.

Как видно из результатов нашего исследования, при применении торасемида IR можно наблюдать резкий подъем экскреции натрия, а затем такое же резкое уменьшение натрийуреза, в отличие от приема торасемида SR. Наши результаты соответствуют данным ранее проведенных фармакодинамических исследований. Так, в исследованиях M.J. Barbanoj и соавт. [6, 7] было осуществлено сравнение фармакокинетического профиля торасемида IR и SR, где авторы показали, что торасемид SR имел более низкую скорость абсорбции, т.е. более низкую максимальную концентрацию и длительный период полувыведения, в связи с чем наблюдался более эффективный и постоянный натрийурез, который захватывал период более активного перорального употребления соли (как известно, это дневные и вечерние часы).

Из ранее проведенных исследований известно, что чем меньше период полувыведения петлевого диуретика, тем более негативное влияние на натрийурез он оказывает и тем более неблагоприятен прогноз для пациентов с ХСН [1]. Но проведение мочегонной терапии необходимо при ХСН.

Петлевые диуретики с коротким периодом полувыведения резко увеличивают концентрацию натрия, попадающего в дистальные каналы, что приводит к активации тубулогломерулярной обратной связи. В результате выделяется аденозин, происходит сужение афферентной артериолы и снижение почечного кровотока, а также повышение реабсорбции натрия, и это состояние называется синдромом рикошета. Оно характерно для диуретиков с коротким периодом полувыведения, например таких, как фуросемид [8].

Как видно из нашего исследования, торасемид IR, обладающий более длительным, чем фуросемид, периодом полувыведения, не лишен этого неблагоприятного эффекта. Предотвратить данное состояние можно внутривенным капельным введением диуретика, в случае с фуросемидом – тем самым обеспечить его постоянную концентрацию в крови. Однако постоянное внутривенное капельное введение диуретика не всегда возможно и не может проводиться длительно. В таком случае, как мы показали в своей работе, могут помочь диуретики с увеличенным периодом полувыведения препарата.

Как было показано выше, при применении торасемида IR резко увеличивается реабсорбция натрия, а это негативно сказывается на функции ТИТ. К одним из способов адаптации канальцев к воздействию повреждающих факторов (в том числе избыточного количества натрия) относится синтез в толстой восходящей петле Генле белка THP – крупного гликопротеида, главного компонента гиалиновых цилиндров, которые находятся в моче в норме; THP составляет примерно 50% всех белков мочи [9]. История изучения этого белка берет свое начало с 1950 г., когда американские ученые I. Tamm и F.L. Horsfal выделили из мочи мукопротеин, способный ингибировать гемагглютинин вирусов [10, 11].

По данным некоторых авторов, белок THP обладает также ингибирующим действием на воспаление в интерстиции почек [4, 5]. Примером протекторного действия белка THP в канальцах может служить синдром Бартера; как известно, это генетически обусловленное состояние, связанное с абсолютным дефицитом синтеза Na^+, K^+, 2Cl- котранспортера, при котором резко снижается синтез белка THP. Характерными признаками этого синдрома являются полиурия и потеря соли, в том числе натрия [12]. Так, в исследовании, проведенном Kerim Mutig и соавт. [5], изучались две линии мышей: одна с нарушением синтеза белка THP (-/-) – для данного вида характерно нарушение концентрационной способности почек, нарушение транспорта ионов в канальцах, нарушение реабсорбции натрия в петле Генле, и дикий вид (WT; +/+). Обоим группам мышей была проведена проба с фуросемидом, в результате которой исследователи пришли к выводу, что натрийурез у дикого типа мышей был значительно больше, чем у THP -/- (+462% в группе WT+/+ по сравнению с группой THP -/- мышей +375%; $p<0,05$). При проведении теста с гидрохлортиазидом эффект был противоположным – натрийурез был увеличен в группе THP -/- (+88% в WT +/+ по сравнению с +188% в THP -/- мышей; $p<0,05$). Такие результаты можно объяснить компенсацией нарушения реабсорбции натрия в области петли Генле проксимальными канальцами [13]. В связи с этим именно белок THP был выбран, чтобы доказать связь между увеличением реабсорбции натрия и поражением ТИТ.

Заключение

С учетом представленных данных не вызывает сомнений наличие синдрома усиленной реабсорбции натрия в период окончания действия торасемида IR, что в результате приводит к снижению натрийуретического эффекта. Это также важно в аспекте дополнительного поражения ТИТ: абсорбируемый натрий, прежде чем попасть в сосудистое русло, накапливается в ТИТ, из нее через стенку артериол попадает в кровоток. Избыточное количество натрия в ТИТ приводит к воспалению, а в дальнейшем – и к фиброзу; кроме того, следует обратить внимание на то, что натрий, попадая в стенку сосуда, изменяет его жесткость, что также негативно сказывается на прогнозе больного.

По нашим данным, торасемид SR имеет неоспоримое преимущество над другими петлевыми диуретиками, в частности над торасемидом IR, за счет более длительного периода полувыведения, отсутствия пикообразного натрийуреза и антинатрийуретического периода, вследствие чего не происходит ретенции натрия [1] и не увеличивается экскреция THP. Все эти свойства позволяют ему при адекватном суточном натрийурезе не повреждать эпителий канальцев, не нарушать синтез белка THP, что позволит избегать повреждений ТИТ почек.

В связи со всем вышесказанным можно заключить, что выбор диуретика для контроля натрийуреза стратегически важен, особенно при лечении пациентов с ХСН.

Литература

1. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г., Драгунов Д.О. Взаимосвязь периода полувыведения петлевого диуретика, выраженности натрийуреза и показателей центральной гемодинамики у больных ХСН (пилотное исследование) // ЖСН. – 2012; 13, 4(72): 222-227.
2. Rosón M.I., Cavallero S. et al. Acute sodium overload produces renal tubulointerstitial inflammation in normal rats // Kidney International. – 2006; 70: 1439-1447.
3. Charlton K.E., Steyn K., Levitt N.S. et al. Development and validation of a short questionnaire to assess sodium intake // Public Health Nutrition. – 2008; 11(01): 83-94.
4. Bates J., Raffi H., Prasadan K. et al. Tamm-Horsfall protein knockout mice are more prone to urinary tract infection: rapid communication // Kidney Int. – 2004; 65: 791-797.
5. Mutig K., Kahl T., Saritas T. Activation of the Bumetanide-sensitive Na+, K+, 2Cl- Cotransporter (NKCC2) Is Facilitated by Tamm-Horsfall Protein in a Chloride-sensitive Manner // The Journal of Biological Chemistry. – 2011; 286(34): 30200-30210.
6. Barbanoj M.J., Ballester M.R. et al. A bioavailability/bioequivalence and pharmacokinetic study of two oral doses of torasemide (5 and 10 mg): prolonged-release versus the conventional formulation // Clin Exp Pharmacol Physiol. – 2009; 36(5-6): 469-477.
7. Barbanoj M.J., Ballester M.R. et al. Comparison of repeated-dose pharmacokinetics of prolonged-release and immediate-release torasemide formulations in healthy young volunteers // FundamClinPharmacol. – 2009; 23(1): 115-125.
8. Gnanaraj J.F., Stephanvon H. The relevance of congestionin the cardio-renal syndrome // Kidney International. – 2013; 83: 384-391.
9. Shayman J.A. Renal Patophysiology / Пер. с англ, 2-е изд. – СПб.: БИНОМ. «Невский Диалект», 1999: 107.
10. Tamm I., Horsfall F.L. Characterization and separation of an inhibitor of viral hemagglutination present in urine // Proc Soc Exp Biol Med. – 1950; 74: 108-114.
11. Зверев Я.Ф., Жариков А.Ю., Брюханов В.М. и др. Модуляторы оксалатного нефролитиаза. Ингибиторы кристаллизации // Нефрология. – 2010; 1(14): 29-49.
12. Hebert S.C. Bartter syndrome // Curr Opin Nephrol Hypertens. – 2003; 12: 527-532.
13. Scolari F., Caridi G., Rampoldi L. et al. Uromodulin storage diseases: clinical aspects and mechanisms // Am J Kidney Dis. – 2004; 44: 987-999.

Клиническая нефрология, №5, 2013 г.

UA/XMP/1215/0033

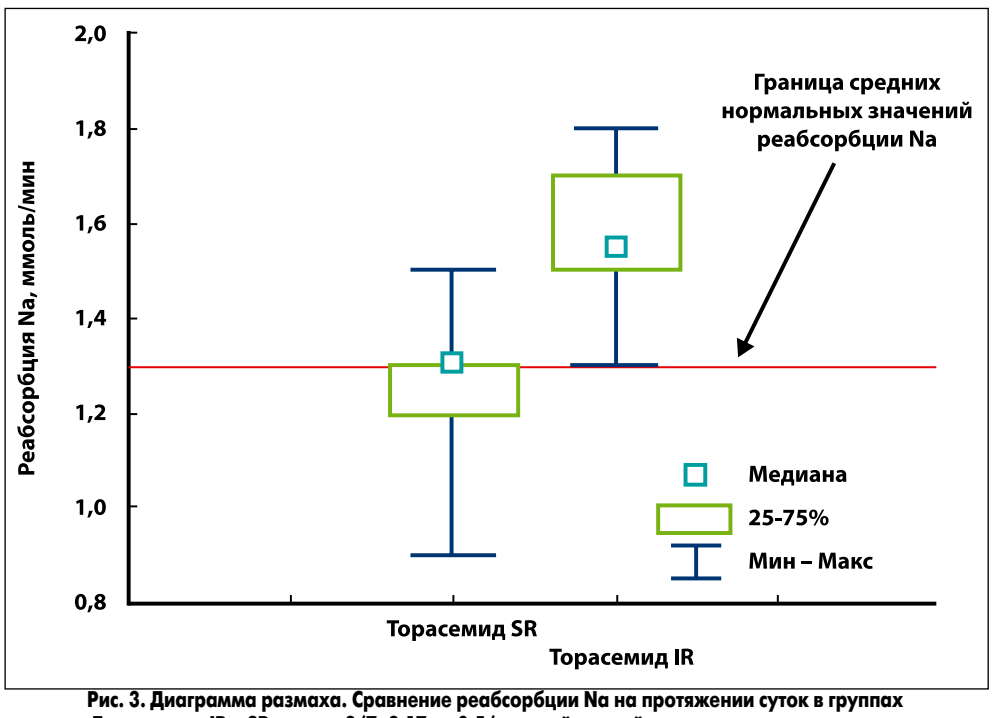


Рис. 3. Диаграмма размаха. Сравнение реабсорбции Na на протяжении суток в группах Торасемида IR и SR в точке 3 (Z=3,17, p<0,5 (красной линией показана верхняя граница нормальных значений реабсорбции натрия)

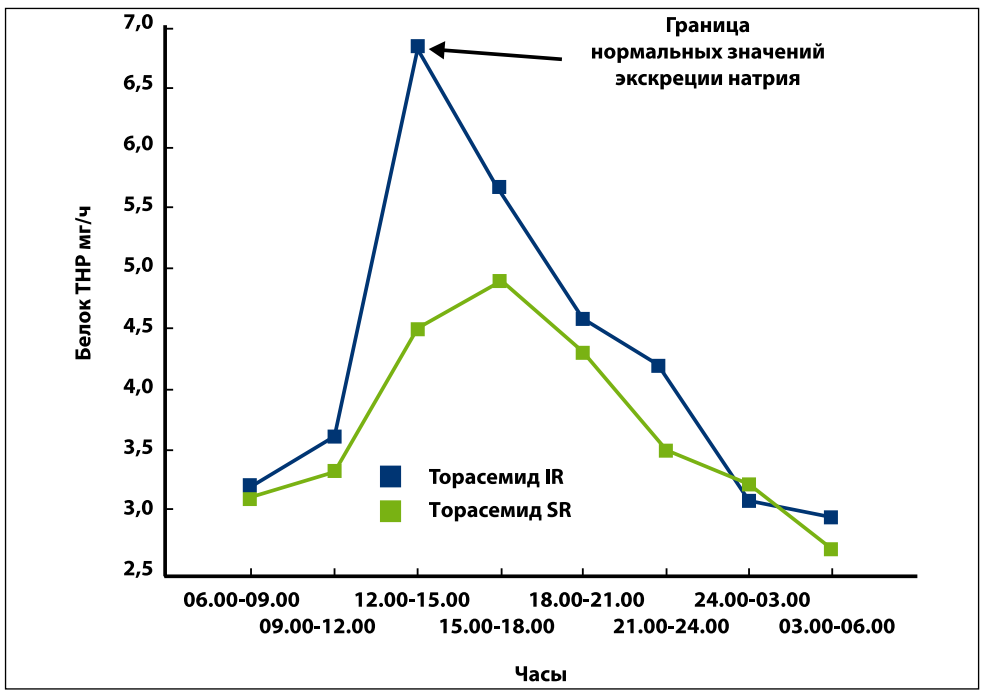


Рис. 4. Экскреция белка THP в группах Торасемида IR и SR (n=28, значения представлены в виде медианы)

Международная научно-практическая конференция «Реконструктивная хирургия сердца»

Обзор материалов

22-23 октября в г. Киеве на базе Института сердца МЗ Украины под патронатом Министерства здравоохранения Украины, Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов Украины и Университетского госпиталя г. Женева (Швейцария) состоялась международная научно-практическая конференция «Реконструктивная хирургия сердца». В конференции приняли участие ведущие кардиохирурги из Германии, Швейцарии, Испании, США, Объединенных Арабских Эмиратов, Польши, Молдовы, Грузии, Беларуси. В течение двух дней эксперты мирового уровня делились с украинскими коллегами клиническим опытом и новейшими технологиями проведения операций на клапанах сердца, магистральных сосудах, а также миниинвазивных вмешательств у пациентов с резистентными нарушениями ритма и другими заболеваниями сердца. Лекции и доклады содержали также много информации, важной для повседневной практики терапевтов и кардиологов: критерии отбора больных на хирургическое и миниинвазивное лечение, схемы антикоагулянтной терапии в послеоперационном периоде и др. Поэтому слушателями конференции стали не только оперирующие кардиохирурги, но и кардиологи, анестезиологи-реаниматологи, специалисты ультразвуковой диагностики. Предлагаем вашему вниманию краткий обзор некоторых докладов.

Открыл конференцию **директор ГУ «Институт сердца МЗ Украины», член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Борис Михайлович Тодуров**. Во вступительном слове ведущий украинский кардиохирург охарактеризовал современные потребности населения страны в оперативной помощи, достижения и перспективы развития отечественной кардиохирургии.

Институт сердца был основан в 2007 г. как клиника кардиологии и кардиохирургии для обеспечения потребностей города Киева. Вскоре перешел под юрисдикцию Министерства здравоохранения Украины, поскольку по уровню и количеству операций стал центром национального уровня.

Сердечно-сосудистые заболевания лидируют в структуре причин смертности населения Украины (66-67%, что соответствует около 400 тыс. смертей в год), представляя настоящую угрозу национальной безопасности. Хирургический этап наряду с интервенционной кардиологией являются важными составляющими системы оказания помощи пациентам с кардиоваскулярной патологией как в острых ситуациях, так и при плановом ведении больных для улучшения качества жизни и долгосрочного прогноза. К сожалению, потребность в оперативном лечении намного превышает реальное количество выполняемых вмешательств. По европейским стандартам, в Украине должно проводиться 25 тыс. операций аортокоронарного шунтирования (АКШ) в год, а выполняется всего 2,5 тыс. всеми кардиохирургическими центрами. Расчетная потребность в процедурах коронарографии и стентирования при остром коронарном синдроме составляет 200 тыс. в год, а выполняется 21 тыс. В имплантации искусственных клапанов нуждаются около 8 тыс. пациентов, за год проводится около 2 тыс. операций. Больным с нарушениями ритма необходимо устанавливать 18 тыс. имплантируемых водителей ритма и дефибрилляторов в год, реальное количество таких операций – около 4 тыс. Таким образом, украинским специалистам предстоит выполнить еще много работы по внедрению мировых стандартов кардиохирургии и увеличению охвата населения высокоспециализированной помощью.

Первое заседание было посвящено вопросам диагностики и лечения пороков митрального клапана разной этиологии.

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Сергей Викторович Поташев напомнил слушателям о недооцененной проблеме дегенеративных поражений митрального клапана с точки зрения специалиста ультразвуковой диагностики. Первичные неревматические поражения митрального клапана считаются редкими, поэтому в недостаточной степени диагностируются кардиологами и терапевтами. Вместе с тем пролапс митрального клапана (ПМК) – пожалуй, самый популярный кардиологический диагноз в постсоветских странах, но подавляющая часть таких заключений – это гипердиагностика. Характерна постановка данного диагноза молодым людям (подросткам), ассоциация его с вегетососудис-той дистонией. Пациенту необоснованно ограничивают физические нагрузки и назначают контрольные эхокардиографические (ЭхоКГ) исследования.

Генетически обусловленная дисплазия соединительной ткани является частой причиной первичной митральной недостаточности. В англоязычной научной литературе указанная патология обозначается термином «идиопатический пролапс митрального клапана» или «болезнь Барлоу» (впервые описана J. Barlow в 1963 г.). Частота болезни Барлоу значительно превышает таковую ревматической патологии клапанов сердца. Также используется термин «миксоматозная дегенерация митрального клапана», который достаточно точно отражает патологические изменения – разрыхление и ослабление соединительнотканного каркаса клапана, приводящие к его несостоятельности. По данным Euro Heart Survey (2007), в европейских странах первичная невоспалительная митральная недостаточность составляет 31,6% случаев всех клапанных заболеваний сердца, которые диагностируются у пациентов при первичном обращении за помощью. Современная ультразвуковая диагностика, включая режим 3D, позволяет точно оценивать локализацию и степень поражения структур митрального клапана и предсказать потребность в оперативном лечении. При истинном миксоматозном ПМК визуализируются гипоэхогенные утолщенные створки клапана с выраженным пролабированием обеих створок в полость левого предсердия. При внимательном осмотре и сборе анамнеза у пациента можно обнаружить другие признаки дисплазии соединительной ткани: повышенную эластичность кожи, гипермобильность суставов, миопию (близорукость), сколиоз, плоскостопие, ювенильный варикоз (включая варикоцеле). Дегенеративное поражение клапанов сердца может наблюдаться в структуре наследственных заболеваний соединительной ткани, таких как синдромы Марфана, Элерса-Данлоса.

Клиническая картина и течение заболевания могут существенно различаться у разных больных. Длительное время митральная недостаточность может оставаться асимптомной, и пациенты надолго ускользают из-под наблюдения. Но обычно дегенеративный процесс прогрессирует, степень ПМК увеличивается, возникает риск разрыва ослабленных хорд клапана и развития острого состояния митральной недостаточности. Кроме того, миксоматозный клапан является субстратом формирования микротромбов, что означает повышенный риск развития тромбоэмболических осложнений, например инсульта.

Специалисты кафедры кардиологии НМАПО им. П.Л. Шупика направляют в среднем около 15 таких больных в год на операции в Институт сердца или Институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова. Методами выбора являются протезирование митрального клапана или реконструктивные операции. Протезирование ассоциируется с более высокой смертностью, частотой развития стенозов и тромбозов, может приводить к возникновению дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) левого желудочка (ЛЖ) вследствие деструкции папиллярно-хордального аппарата. Поэтому в настоящее время отдают предпочтение реконструктивным вмешательствам, которые возможны у 70-90% пациентов. Современные технологии реконструкции собственного митрального клапана включают транслокацию или имплантацию искусственных хорд, ремоделирование митрального кольца и другие техники. В Украине количество таких вмешательств с каждым годом увеличивается.

В 2013 г. была выполнена первая малоинвазивная видеоторакоскопическая операция реконструкции митрального клапана (доступ – торакотомия 5 см в IV межреберье вместо срединной стернотомии).

Оптимальный момент для выполнения операции определяется наличием/отсутствием симптомов, функцией ЛЖ, возможностями реконструкции (пластики) митрального клапана, наличием/отсутствием сопутствующих нарушений, в первую очередь неконтролируемой фибрилляции предсердий (ФП) или легочной гипертензии. Согласно рекомендациям Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) кандидатами на проведение вмешательства являются симптомные больные с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ <60%, объемом митральной регургитации крови >60 мл за сердечный цикл, площадью эффективного отверстия регургитации >40 мм^2, систолическим давлением в легочной артерии >50 мм рт. ст. Бессимптомных пациентов, у которых может быть выполнена реконструктивная операция, также рекомендуется оперировать, не дожидаясь усиления митральной недостаточности, поскольку у них легче протекает послеоперационный период.

Таким образом, своевременная ЭхоКГ-диагностика первичной митральной недостаточности и направление на хирургическое лечение – это сохранение качества жизни и профилактика жизнеугрожающих осложнений.

Профессор Афксендиос Калангос из Университетского госпиталя Женевы (Швейцария) охарактеризовал современные возможности реконструктивной хирургии при ревматических поражениях митрального клапана. Ревматические поражения сердца попрежнему являются актуальной медико-социальной проблемой. Митральный клапан поражается чаще всего, и у таких больных, в основном детей и подростков, возникает потребность в хирургическом лечении в течение 5-10 лет после перенесенной ревматической лихорадки. Нарушение функции митрального клапана обусловлено трансформацией воспалительного процесса в фиброз со склонностью к кальцинозу, что приводит к деформации структур клапанного аппарата. С 1993 по 2011 г. в Университетском госпитале Женевы выполнены реконструктивные операции на ревматически измененном митральном клапане у 428 пациентов в возрасте до 16 лет. Согласно опыту профессора Калангоса восстановление функции клапана было возможным у 92,4% больных; у 13% пациентов также возникла необходимость в одновременном выполнении аннулопластики трехстворчатого клапана.

Продолжение на стр. 46.

Международная научно-практическая конференция «Реконструктивная хирургия сердца»

Продолжение. Начало на стр. 45.

Чтобы лучше объяснить возможности современных реконструктивных операций, лектор напомнил механизмы несостоятельности митрального клапана, описанные и классифицированные выдающимся французским кардиохирургом, профессором Аленом Карпентье:

I тип дисфункции – дилатация фиброзного кольца клапана, в результате которой створки клапана не могут перекрыть увеличившийся просвет. Происходит в активной стадии ревматического панкардита. Изолированное поражение митрального кольца наблюдается примерно у 7% больных. Кроме пациентов с истинным митральным стенозом, дилатация и деформация фиброзного кольца присутствуют в большинстве случаев хронического ревматического поражения митрального клапана.

II тип – пролапс передней створки митрального клапана (провисание створки в полость левого предсердия при сокращении ЛЖ). Встречается у 33% больных. Обусловлен удлинением (растяжением) передней первичной хорды, удерживающей свободный край створки, или ее папиллярной мышцы, также может быть следствием разрыва хорды в острой стадии бактериального воспаления.

Тип IIa/IIр – псевдопролапс передней створки с одновременным ограничением подвижности фиброзированной и утолщенной задней створки (34% пациентов).

Тип IIIa/р – ограничение подвижности передней и/или задней створки клапана (26% больных). Ограничение амплитуды движения створок нарушает как открытие, так и закрытие клапана, поэтому при данном типе поражения наблюдается одновременно и митральный стеноз, и регургитация. Обычно преобладает одно состояние, но примерно у 3% пациентов выявляют истинный митральный стеноз, когда ограничение движения створок усложняет только фазу открытия клапана.

В соответствии с типом нарушения выбирается техника операции.

При типе I это митральная аннулопластика, впервые предложенная A. Carpentier в 1983 г. Суть вмешательства заключается в имплантации пластичного или жесткого кольца для восстановления формы и уменьшения просвета фиброзного кольца митрального клапана, что способствует лучшему смыканию створок. В 2004 г. впервые были использованы кольца из биодеградирующего материала. Потребность в них возникла у детей, для которых не выпускались традиционные кольца нужных размеров. Аннулопластикой сопровождаются все остальные виды реконструктивных операций, поскольку, как уже отмечалось, деформация митрального кольца в той или иной степени присутствует у всех пациентов с ревматической болезнью сердца.

При типе IIa для коррекции ПМК применяются различные техники пластики хорд или папиллярной мышцы, направленные на удержание передней створки от избыточного раскрытия. С 2000 г. все чаще используется имплантация искусственных хорд.

Для восстановления мобильности задней створки клапана при дисфункции типа IIa/IIр выполняется резекция хорд второго порядка, срезание утолщенного сегмента створки, применяется техника подвешивания свободного края створки к противоположной (передней) части собственного или имплантированного митрального кольца (Myers et al., 2010). Похожие техники мобилизации створок, а также комиссуротомия (рассечение сращенных створок) используются при III типе митральной дисфункции. Коррекция псевдопролапса передней створки осуществляется за счет оптимизации поверхности смыкания створок, например путем увеличения площади деформированной створки (предложена H. Izumoto в 1999 г.), понижения точки кооптации передней створки до уровня деформированного сегмента задней створки.

Закономерный интерес вызывают отдаленные исходы реконструктивных операций на митральном клапане. Лектор отметил, что когда профессор Карпентье во Франции только начал внедрять свою технику аннулопластики, хирурги допускали много ошибок, что повлияло на результаты ретроспективных исследований. По данным анализа 951 случая, выполненного Chauvaud и соавт. (2001), 20-летняя выживаемость прооперированных пациентов составила 82%. У 55% больных в течение 20 лет не потребовалось проведение повторных вмешательств. Также следует отметить более высокую смертность в подгруппе пациентов моложе 19 лет, которых оперировали в острую фазу ревматической лихорадки: 20-летняя выживаемость составила 65%, отсутствие повторных операций за указанный период – 35% согласно данным Chauvaud и соавт.

В настоящее время выбор техники операции проводится более обоснованно, и результаты намного лучше. По данным ретроспективного анализа исходов у пациентов клиники доктора Калангоса, у 80% детей, прооперированных в возрасте 11±2,4 года, отсутствовала необходимость в повторных операциях, 20-летняя выживаемость составила 97%. Частота тромбоэмболических осложнений – 0,2% пациентов в год, что существенно меньше, чем при протезировании митрального клапана с использованием механических протезов (1,4%). Что касается результатов при разных типах митральной дисфункции, то частота повторных операций была несколько выше у больных с типами I и III, что сопоставимо с данными французских коллег.

Таким образом, несмотря на более высокую частоту повторных операций по сравнению с протезированием митрального клапана, реконструктивные вмешательства обеспечивают стабильную выживаемость пациентов с меньшей частотой тромбоэмболических осложнений, что особенно важно для педиатрической популяции, в которой трудно обеспечить приверженность к антикоагулянтной терапии. Поэтому реконструктивная хирургия митрального клапана является привлекательной альтернативой протезированию и должна применяться во всех случаях, когда это осуществимо.

Руководитель отдела кардиохирургии Республиканского госпиталя г. Кишинева (Республика Молдова), профессор Аурел Батринак осветил историю и современный этап поиска оптимальных подходов к реконструкции митрального клапана у больных с ишемической регургитацией. В настоящее время считается, что ишемическая митральная регургитация (ИМР) является третьей по частоте формой поражения митрального клапана после дегенеративной и ревматической. В 1980-1990-е годы о данной патологии было мало известно. Попытки вмешательства на митральном клапане одновременно с выполнением реваскуляризации миокарда (АКШ) у пациентов с выявленной митральной недостаточностью предпринимались в единичных случаях с высокой операционной летальностью как при протезировании клапана (30-48%), так и при реконструкции (>10%). Был сделан вывод: следует выполнять у таких больных только АКШ, в надежде, что улучшение кровоснабжения миокарда приведет и к улучшению функции митрального клапана.

Проблема была вновь актуализирована профессором R. Dion в 1993 г. Распространенность ИМР у пациентов, которым показано АКШ, оценена в 10,6%; отмечено, что во всех случаях происходит расширение фиброзного кольца клапана и нарушается мобильность створок. Показано, что ИМР оказывает большое негативное влияние на раннюю и отдаленную выживаемость больных. Отсюда – необходимость выполнения пластики клапана при хронической ИМР. В первую очередь рекомендовалась аннулопластика.

Дефиниция ИМР, предложенная в 1997 г. Perier и соавт., предполагает связь с ишемией при отсутствии других распространенных причин поражения клапана. Perier выделил острую (обратимую) ИМР, которая, как правило, обусловлена разрывом ишемизированной папиллярной мышцы или ремоделированием ЛЖ (функциональная острая ИМР), и хроническую (необратимую) ИМР, которая чаще бывает постинфарктной.

Опыт ведения пациентов с острой ИМР в клинике г. Кишинева насчитывает 17 случаев, из которых в 10 было выполнено протезирование клапана, в 7 – реконструкция. Три летальных случая обусловлены выраженными нарушениями структуры ЛЖ вследствие перенесенного инфаркта (в 2 случаях – с разрывом межжелудочковой перегородки).

Исследования нарушений функции митрального клапана продолжались, и к 2010 г. сложились определенные взгляды на указанную патологию и стратегии ведения больных. В настоящее время считается, что ИМР – это патология не самого митрального клапана, а ЛЖ, которая приводит к динамической дисфункции клапана. Хирургическая коррекция однозначно показана при тяжелой степени митральной недостаточности (3-4). При более легкой дисфункции (например, 2 степени) определиться со стратегией лечения помогает ЭхоКГ со стрессовыми пробами. В большинстве случаев хорошие результаты дает аннулопластика. После опубликования ряда работ, в которых показано, что рестриктивная аннулопластика опорным кольцом может приводить к митральному стенозу (J. Magne et al., 2008), кардиохирурги отдают предпочтение методике трехшовной аннулопластики, которая достаточно проста в исполнении и позволяет собственному митральному кольцу и задней створке клапана сохранять физиологическую подвижность. В клинике профессора Батринака выполнено уже 128 таких операций.

Иногда аннулопластики недостаточно для длительного сохранения функции клапана. Пациент может вернуться через 2-3 года с ИМР 3-4 степени вследствие продолжающегося постинфарктного ремоделирования ЛЖ. Поэтому дополнительно стали применяться техники хордопластики и сведения папиллярных мышц, которые используются при дегенеративной патологии митрального клапана. Например, при ишемической ДКМП ЛЖ, которая приводит к функциональной митральной регургитации, выполняется сближение папиллярных мышц (по U. Hvass и соавт., 2003), что предотвращает дальнейшую дилатацию желудочка и дольше сохраняет состоятельность митрального клапана. В клинике доктора Батринака выполнено 67 таких операций с хорошими результатами, однако, как отметил лектор, во всех случаях необходимым компонентом вмешательства является аннулопластика.

Таким образом, реконструктивные операции в настоящее время стали стандартом ведения больных с ИМР, хотя преимущества перед протезированием митрального клапана все еще не достаточно доказаны.

Большой интерес участников конференции вызвала лекция **профессора Роланда Хетцера (Германия)** об устройствах поддержки кровообращения. Берлинский кардиоцентр, в котором работает профессор Хетцер, является мировым лидером по количеству выполненных имплантаций и разработке новых типов устройств. Первая успешная поддержка кровообращения системой Berlin Heart в качестве «моста» к трансплантации сердца у взрослого пациента осуществлена в 1988 г., а в 1990 г. берлинские кардиохирурги впервые в мире применили педиатрическую систему Berlin Heart Excor у 8-летнего ребенка.

За последние 25 лет установка насосов, протезирующих функцию желудочков сердца, из экспериментальной методики стала стандартной процедурой для поддержания жизни больных с необратимыми изменениями миокарда, неоперабельными опухолями и другой патологией, приводящей к сердечной недостаточности (СН). За указанное время устройства были усовершенствованы от громоздких насосов с внешним пневматическим приводом, которые существенно ограничивают подвижность пациентов, до современных компактных имплантов (например, аксиальный прямоточный насос Berlin Heart Incor) с портативными внешними устройствами питания и управления, что позволяет больным вести активный образ жизни.

Существует два варианта применения таких устройств: постоянный, например у пациентов старческого возраста и с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни, и временный – для поддержания жизни в очереди на трансплантацию сердца. У некоторых категорий больных, например с миокардитом и ДКМП, временная механическая разгрузка сердца при помощи искусственных насосов может способствовать восстановлению собственного миокарда, хотя прогностические критерии недостаточно изучены. В 1995 г. в Берлинском кардиоцентре был зафиксирован первый случай излечения пациента с четырехлетним анамнезом СН вследствие ишемической ДКМП, при этом длительность поддержки кровообращения насосом ЛЖ составила 160 дней.

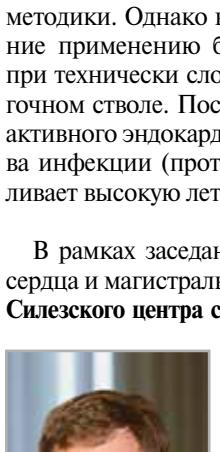
Желудочковые насосы – единственная опция для продления жизни у больных с противопоказаниями к пересадке сердца. Более того, профессор Хетцер привел примеры, когда некоторые пациенты отказывались от трансплантации в пользу механического устройства. Возраст сам по себе не является противопоказанием к применению механической поддержки кровообращения. В клинике профессора Хетцера накоплен опыт имплантаций у 72 больных старше 70 лет. Женщина в возрасте 81 года остается самым старшим пациентом в мире, которому была имплантирована система поддержки гемодинамики.

Опыт успешного применения экстракорпоральных устройств (Excor, Heartmate, Novacor) в мире насчитывает тысячи пациенто-лет; длительность удержания на устройстве у некоторых больных превышала 5 лет, а имплантируемые насосы некоторых моделей (Jarvic 2000, Dura Heart, Heartmate II) поддерживали жизнь пациентов в течение более 6 лет.

От 10 до 30% больных с показаниями к механической поддержке кровообращения нуждаются в протезировании функции обоих желудочков, поэтому продолжаются поиски оптимальной конструкции полного искусственного сердца. Устройство американской фирмы SynCardia выполняет функции обоих желудочков, но требует подключения к громоздкому пневматическому внешнему приводу,

поэтому применяется как временное искусственное сердце. Максимальная длительность удержания пациента на устройстве, по опыту Берлинского кардиоцентра (51 больной), составила 2,9 года. В 2013 г. была выполнена первая имплантация устройства французской фирмы CARMAT (автором разработки является кардиохирург А. Карпентье). Это первое устройство, которое позиционируется для постоянного применения. Искусственное сердце максимально повторяет форму человеческого органа, создано с использованием биоматериалов (клапаны из бычьих сердец) и имеет электрогидравлический привод с электронной системой управления, которая регулирует интенсивность работы насоса в соответствии с физиологическими потребностями пациента. К сожалению, первые трое больных умерли вскоре после имплантации от разных причин, поэтому к идее полного искусственного сердца стали относиться скептически. Тем не менее исследования продолжаются, и, по мнению профессора Хетцера, в ближайшие 5 лет на рынок выйдут новые разработки.

Доктор Карлос Местрес из отделения кардиоторакальной и сосудистой хирургии Кливлендской клиники Абу Даби (Объединенные Арабские Эмираты) в своем докладе осветил проблему инфекционного эндокардита (ИЭ) с поражением клапана аорты. Инфекционный эндокардит – относительно редкое заболевание, которое ассоциируется с тяжелыми осложнениями и высокой смертностью (до 30% в год). Ввиду высокого риска развития полиорганной недостаточности в европейских и американских клинических рекомендациях акцентируется внимание на мультидисциплинарном подходе к ведению пациентов. Основным показанием к ургентному оперативному лечению служит острая несостоятельность митрального или аортального клапана, сопровождаемая СН III-IV функционального класса (ФК) по NYHA (Нью-Йоркская ассоциация сердца). Реже операции выполняются по поводу вегетаций или перивальвулярных абсцессов. Операции на пораженных клапанах сердца и магистральных сосудах технически сложны и сопряжены с высоким риском, не в последнюю очередь из-за тяжелого общего состояния больного и трудностей контроля инфекционного процесса в других органах (селезенка, почки и др.). Восстановление клапана аорты редко бывает возможным, поэтому его замена признана стандартной хирургической процедурой при ИЭ, но принятие решения о применении той или иной техники операции затруднительно. Выбор осуществляется между механическими клапанами, биопротезами, аллотрансплантатами и аутотрансплантатами для реконструкции корня аорты. Данные сравнительных исследований противоречивы, получены на небольших одноцентровых выборках пациентов, поэтому до сих пор нет убедительных аргументов в пользу определенной методики. Однако в последнее время отдается предпочтение применению биопротезов и аллографтов, особенно при технически сложных операциях на корне аорты и легочном стволе. После протезирования клапанов в момент активного эндокардита сохраняется высокий риск рецидива инфекции (протезный эндокардит), который обусловливает высокую летальность.



В рамках заседания «Прогресс в лечении заболеваний сердца и магистральных сосудов» **доктор Майкл Зембала из Силезского центра сердца (Забже, Польша)** представил новый подход к лечению больных с резистентной ФП – гибридную абляцию. ФП – самая распространенная наджелудочковая аритмия, которая ассоциируется с высоким риском тромбоэмболических событий, внезапной кардиальной смерти, снижает толерантность к нагрузкам и качество жизни. При пароксизмальной ФП обычно обнаруживается один или два источника возбуждения миокарда, исходящие из легочных вен. Электрофизиологическая изоляция этих очагов с помощью методов эндокардиальной катетерной криоабляции или радиочастотной деструкции высокоэффективна. По данным исследования STOP-AF, у 70% пациентов удается достичь устранения пароксизмальной ФП после единственной чрескожной процедуры катетерной абляции устьев легочных вен (D. Packer et al., 2010). Однако по мере прогрессирования заболевания увеличивается объем левого предсердия и степень фиброзных изменений, что обусловливает появление дополнительных петель циркуляции возбуждения (re-entry). Нарушение ритма становится персистирующим, и катетерная абляция уже не обеспечивает стабильности синусового ритма. Анализ отдаленных исходов демонстрирует, что в течение 6 лет наблюдения свободными от аритмии остаются всего 23% больных. У большинства пациентов возникает потребность в повторных процедурах, но даже это не гарантирует стабильного результата (A. Sorgente и соавт., 2009).

Решение проблемы было предложено кардиохирургами. Операция на левом предсердии с формированием «лабиринта» для множественных кругов re-entry, впервые выполненная J. Cox в 1987 г., обеспечивала эффективность контроля ритма выше 90%, однако была признана технически сложной и травматичной. По мере совершенствования технологий стала возможной торакоскопическая эпикардиальная изоляция легочных вен, при которой радиочастотная энергия прикладывается к наружной поверхности левого предсердия. Современные электроды позволяют производить тепловую деструкцию ткани сплошными линиями, формируя кольцо вокруг устьев легочных вен. Сравнительное исследование FAST, опубликованное в 2011 г., показало более высокую эффективность малоинвазивной хирургии по сравнению с эндокардиальной катетерной абляцией, однако частота осложнений оперативного лечения оставалась высокой относительно чрескожной абляции. Как заметил докладчик, в стремлении кардиохирургов и электрофизиологов доказать преимущества своих методов прослеживается элемент соревнования.

Логичным продолжением поиска оптимальной помощи больным стала гибридная абляция. Это попытка объединить высокую эффективность хирургической изоляции с точностью и безопасностью электрофизиологического метода путем комбинации эндо- и эпикардиального вмешательства.

Гибридная абляция проводится в два этапа. Первый этап – эпикардиальная абляция. Осуществляется доступ через небольшой разрез 2 см под мечевидным отростком в брюшную полость, катетер проводится через диафрагму под перикард (без проникновения в грудную полость, что обеспечивает дополнительные преимущества в отношении безопасности). Под контролем рентгеноскопии на задней стенке левого предсердия выполняется серия абляций с формированием сплошной линии изоляции легочных вен. Однако из-за перикардиальных отражений невозможно полностью изолировать легочные вены через данный доступ. Для завершения изоляции эктопических очагов возбуждения миокарда вмешательство продолжает электрофизиолог, который после электроанатомического картирования выполняет чрескожную процедуру эндокардиальной точечной абляции мостиков проведения, которые не удалось устранить во время хирургического этапа.

По мнению М. Зембала – одного из пионеров метода, лучшими кандидатами на гибридную абляцию являются пациенты с симптомной длительно персистирующей ФП, увеличенным левым предсердием, нарушением функции ЛЖ, после неудачных попыток медикаментозной кардиоверсии на фоне применения максимальных доз препаратов и при низкой прогнозируемой эффективности катетерной абляции. На сегодня в его клинике выполнено уже более 100 гибридных вмешательств у таких больных. Анализ 78 случаев, опубликованный польскими авторами в 2014 г., подтвердил высокую эффективность гибридной абляции: синусовый ритм сохранялся у 85% пациентов в течение первого года по данным 7-дневного холтеровского мониторинга на 3, 6 и 12-м месяце. 72% больных при этом не нуждались в назначении антиаритмических препаратов. Это сопровождалось уменьшением размеров левого предсердия и повышением ФВ ЛЖ. М. Зембала и соавт. планируют опубликовать результаты лечения 31 пациента с тахиаритмической кардиомиопатией и ФВ ЛЖ <35%. После гибридной абляции синусовый ритм восстановился и поддерживался в течение года у 83% больных, у 60% была отменена антиаритмическая терапия. Электрофизиологическая ремиссия также сопровождалась существенным увеличением ФВ ЛЖ (в среднем с 33 до 52%) и обратным ремоделированием левого предсердия.

Гибридный метод отсутствует в рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ФП (ESC, 2010), однако существуют критерии отбора больных для применения двух его компонентов – катетерной или хирургической абляции, которым присвоен одинаковый класс и уровень доказательности – IIb, C. По мнению доктора Зембала, для более широкого применения гибридной абляции необходимо изменить всего одно слово в рекомендациях, где сказано, что малоинвазивная хирургическая абляция возможна у пациентов с симптомной ФП после неудачной катетерной абляции. Это позволит сразу применять двойную абляцию у больных, которые могут получить от нее максимум пользы без неудачных исходов повторных катетерных процедур.

Заведующий лабораторией хирургии сердца Республиканского научно-практического центра «Кардиология» (г. Минск, Республика Беларусь), доктор медицинских наук, профессор Юрий Петрович Островский рассказал об опыте трансплантации сердца в своей стране.

В Беларуси пересадку сердца от трупных доноров начали выполнять в 2009 г. На сегодня произведено 195

трансплантаций, из них 45 – в 2014 г. По отношению к мировому лидеру – США (2449 операций за прошлый год) – это немного, однако частично покрывает потребности страны. По словам профессора Островского, в списке ожидания постоянно находятся от 35 до 55 реципиентов. Основными показаниями к пересадке сердца являются ДКМП и ишемическая кардиомиопатия с терминальными стадиями СН, что соответствует мировому опыту. Реже трансплантация выполняется по причине кардиосклероза, неоперабельных опухолей, дегенеративной патологии клапанов, миокардитов.

Выполнять процедуру позволяет узаконенная презумпция согласия: орган может быть забран, если до наступления смерти мозга человек не зарегистрировал на официальном сайте Министерства здравоохранения Беларуси отказ от донорства органов. Право на отказ также получили прямые родственники (подобный закон в Украине до сих пор отсутствует, что делает невозможной использование трупных органов).

Профессор Островский представил сравнение характеристик доноров и реципиентов сердца в Беларуси с данными регистра Международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT). В Беларуси старше средний возраст доноров (40 лет – не предел для забора органов) и достоверно моложе возраст реципиентов – в среднем 44 против 54 лет в США и других западных странах. Преобладают доноры с меньшим весом, чем реципиенты, что всегда вызывает проблемы при подборе пары. Из-за преобладания в славянской популяции I группы крови ощущается дефицит доноров с III и IV группами крови, поэтому 14 реципиентам с III и IV группами была выполнена пересадка от доноров с I группой.

Координация всех этапов процедуры трансплантации – сложная организационная задача. Для расширения пула доноров был разработан алгоритм оценки функционального состояния и структуры донорского сердца, который применим на уровне районных больниц. Основным методом является ЭхоКГ, в том числе выполняются стрессовые пробы с добутамином или дипиридамолом для оценки коронарных артерий, что в какой-то мере заменяет коронарографию.

Реципиенты с терминальными стадиями СН в ожидании донора также нуждаются в поддержке гемодинамики, порой длительной. Белорусские трансплантологи, как и их коллеги в других странах, используют два «моста» к пересадке сердца: фармакологический и механический (устройства). Фармакологическая поддержка функции сердца инфузиями вазопрессорных катехоламинов (добутамина, левосимендана) может проводиться кратковременно, до 2 нед. Механические устройства экстракорпорального кровообращения или имплантируемые кардионасосы применялись у пациентов с самыми худшими показателями гемодинамики; средняя длительность механического моста – 197±37 дней. Кроме того, ввели такое понятие, как «хирургический мост», который заключается в выполнении реконструктивных операций (протезирование клапанов, аннулопластика, АКШ), позволяющих больным ожидать трансплантации несколько лет (средняя длительность хирургического моста – 946±89,8 дня). Многие пациенты на механическом или хирургическом мосту отказываются от трансплантации ввиду хорошего самочувствия.

Компактность территории страны позволяет быстро доставлять донорский орган. На расстояниях до 200 км доставка осуществляется автотранспортом, свыше 200 км – вертолетом. Время ишемии донорского сердца чаще всего составляет от 2 до 4 ч.

Большинство операций выполнено по биатриальной технике. Среднее время операции – 5,5 ч. Госпитальная летальность составила 9,4%; однолетняя выживаемость больных – 79,2%; трехлетняя выживаемость – 76,0%.

Лектор отметил, что наиболее частыми осложнениями в первые 3 мес после операции были не реакции отторжения донорского органа, а инфекции (аспергиллез, грипп H1N1, цитомегаловирус), от которых умерли 12 пациентов (летальность составила 8,0%).

В протокол иммуносупрессивной терапии, который применяется в Европе, потребовалось внести изменения – снизить дозу такролимуса из-за высокой частоты развития почечной недостаточности у больных славянской популяции. У большинства реципиентов реакции острого отторжения трансплантата не наблюдалось. Для оценки приживаемости органа и сократимости миокарда вместо дорогостоящих повторных миокардиальных биопсий белорусские специалисты начали шире применять неинвазивные методы – ЭхоКГ (тест Global strain) и МРТ.

Кривая выживаемости реципиентов за 6 лет наблюдения (с 2009 по 2015 г.) и показатели качества жизни соответствуют общемировым данным по регистру ISHLT.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***

Альфа Дз-Тева

ПроD-гормон для пацієнтів похилого віку замість вітаміну D*

* *Ringe J.D., Farahmand P., Schacht E., Rozehnal A.* Superiority of a combined treatment of alendronate and plain vitamin D or alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC–Trial) // Rheumatol. – 2007. – V. 27. – P. 425–434.

Мета дослідження. Порівняння ефективності та безпеки лікування поєднанням альфакальцидолу та алендронату з лікуванням тільки альфакальцидолом або алендронатом разом із простим вітаміном D пацієнтів із встановленим постклімактеричним або чоловічим остеопорозом. **Висновки.** Комбінована терапія алендронатом і альфакальцидолом довела перевагу в рамках мінеральної щільності кісток хребта та стегна, загальних переломів і болю у спині над алендронатом у поєднанні з простим вітаміном D або тільки альфакальцидолом.

Склад. 1 капсула містить альфакальцидолу 0,25 мкг, 0,5 мкг або 1 мкг; допоміжні речовини. *Лікарська форма.* Капсули м'які. *Фармакотерапевтична група.* Вітаміни. Препарати вітаміну D та його аналогів. Альфакальцидол. Код АТС А11С С03. *Показання.* Постменопаузальний остеопороз; остеопороз, пов'язаний з лікуванням глюкокортикоїдами; розм'якшення кісток у літньому віці (остеомаляція); для значного зниження частоти падіння серед людей літнього віку; при гіпопаратиреозі або гіпофосфатемічному рахіті/остеомаляції, як додаткова терапія; захворювання, що супроводжуються порушенням 1-альфа-гідроксилювання у нирках, що зумовлюють порушення метаболізму вітаміну D. *Побічні реакції.* Гіперкальціємія, гіперкальціурія, втомлюваність, шлунково-кишкові розлади, сухість у роті, помірні болі у м'язах, кістках, суглобах, втрата ваги, головний біль, спрага, реакції гіперчутливості та ін. *Фармакологічні властивості.* Альфа Дз-Тева є високоефективним активним метаболітом вітаміну D3, що регулює обмін кальцію та фосфору. *Умови зберігання.* Зберігати у недоступному для дітей місці. *Категорія відпуску.* За рецептом. *Виробники.* Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд., Ізраїль; Р.П. Шерер ГмбХ і Ко. КГ., Німеччина. *Р.П. МОЗ України:* №UA/9309/01/01, UA/9309/01/02, UA/9309/01/03 від 27.12.2013.

Інформація про лікарські засоби. Характеристики та лікувальні властивості лікарських засобів. Повна інформація про застосування препаратів та повний перелік побічних реакцій містяться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики або для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Затверджено до друку: березень, 2015 р. · ТОВ «ТЕВА УКРАЇНА»: бульвар Дружби народів, 19, 5-й поверх, м. Київ, 01042. Тел. +38 (044) 594-70-80 · www.teva.ua