



№ 3 (46)
червень 2016 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37639

Кардіологія

Ревматологія

Кардіохірургія



Член-корреспондент
НАМН України, професор
Александр Пархоменко

Образовательный проект
«Лечение и профилактика
тромбозов»

Читайте на сторінці **20**



Професор
Джон Камм

Антитромботическая терапия
у пациентов с фибрилляцией
предсердий

Читайте на сторінці **22**



Доктор медицинских наук,
професор
Максим Соколов

Усовершенствование
системы оказания помощи
пациентам с инфарктом
миокарда с подъемом
сегмента ST в Украине

Читайте на сторінці **6**



Доктор медицинских наук,
професор
Олег Сычев

Состояние оказания помощи
пациентам с нарушениями
ритма сердца в Украине

Читайте на сторінці **10**



Доктор медицинских наук,
професор
Ирина Головач

Ревматическая полимиалгия:
внедрение новых
диагностических критериев
и рекомендаций EULAR/ACR
по менеджменту и лечению

Читайте на сторінці **52**



Для лікування
стабільної
стенокардії¹



Інноваційний антиангінальний препарат²

- знижує частоту нападів стенокардії^{3,4}
- збільшує толерантність до фізичного навантаження³
- не впливає на гемодинаміку⁵

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 важкого ступеня.
- Одночасне призначення потужних інгібіторів СYP3A4 (наприклад, ітраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, інгібітори ВІЛ-протеази, кларитроміцин, телітроміцин, нефазодон).
- Одночасне призначення антиаритмічних засобів класу Ia (наприклад, хінідин) або класу III (наприклад, дофетелід, 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 СYP3A4 та P-гр.

Ранолазин є субстратом СYP3A4, тому інгібітори СYP3A4 підвищують концентрацію ранолазину в плазмі крові. Можливо, буде необхідно зниження дози препарату.

Ранолазин є субстратом P-гр. Інгібітори P-гр (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-01-2016_V1_print

Затверджено до друку 18.02.2016.

Виробник Менаріні-Фон Хейден ГмБХ
Лейпцігер штрассе 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.

P. П. МОЗ України № UA/13676/01/01; № UA/13676/01/02 від 16.06.2014

1. Інструкція для медичного застосування препарату
Ранекса №432 від 15.07.2015;

2. A. Di Monaco et al. European Review for Medical
and Pharmacological Sciences 2012;16:1611-36;

3. Chaitman BR et al. JAMA 2004;291:309-16;

4. Stone P et al. J Am Coll Cardiol 2006;48(3):566-75;

5. Chaitman BR et al. J Am Coll Cardiol 2004;43:1375-82.





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

Роксера®

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



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

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

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

АТОРИС

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

аторвастатин

нова
доза

нова
доза



Аторис — найбільш призначуваний статин у Європі* з новими можливостями¹

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

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

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

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

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



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

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

Здоров'я® України

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

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

89326

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, 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

Эффективность статиноотерапии: доказательная медицина и реальная клиническая практика

По материалам научно-практической конференции «Николай Дмитриевич Стражеско: ценность идей и клинических взглядов» (3-4 марта, г. Киев)

Снижение кардиоваскулярного риска сегодня является главной задачей при ведении многих кардиологических пациентов, которые начинают серьезно относиться к собственному здоровью только после клинической манифестации атеросклероза в виде стабильной стенокардии, острого коронарного синдрома и других сердечно-сосудистых (СС) заболеваний. На данном этапе развития СС-континуума изменение образа жизни не может кардинально повлиять на риск возникновения кардиоваскулярных осложнений и продолжительность жизни, поэтому пациенты высокого риска нуждаются в назначении медикаментозной терапии, направленной на коррекцию факторов, играющих важную роль в прогрессировании атеросклероза.

Обязательным компонентом такой терапии сегодня являются статины, которые влияют не только на главные липидные цели – уровень общего холестерина (ОХС) и ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), но и на другие важные факторы: состояние сосудистой стенки, реологические свойства крови, воспаление. О том, кому и как назначать статины в реальной клинической практике, рассказал в ходе своего доклада **руководитель отдела атеросклероза и ишемической болезни сердца НИЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Михаил Илларионович Лутай.**



В клинической практике перед врачом, который планирует назначить статины, всегда стоит несколько важных вопросов, и первый из них:

Кому показано назначение статинов?

Главным критерием при решении этого вопроса является уровень СС-риска, который определяется по шкале SCORE. Методика определения СС-риска с использованием этой модели проста и доступна практически любому кардиологу или врачу общей практики. Точность определения суммарного СС-риска зависит от того, насколько учтены основные анамнестические данные и факторы риска. При этом следует принимать во внимание, что реальный общий СС-риск может быть несколько выше, чем тот, который был определен с помощью шкал. Это относится, например, к пациентам с низким уровнем ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), гипертриглицеридемией, нарушенной толерантностью к глюкозе, повышенным уровнем С-реактивного белка, фибриногена и другими факторами, которым сегодня уделяется большое внимание. Таким образом, главным принципом применения статинов в реальной практике является их назначение на основании результатов оценки СС-риска. Согласно современным международным рекомендациям статины следует назначать всем пациентам высокого и очень высокого СС-риска независимо от уровня липидных показателей, однако врачи часто стремятся ответить на вопрос:

У каких пациентов польза от назначения статинов однозначно превышает возможные риски?

Группы пациентов, у которых лечение статинами несомненно будет иметь преимущества, определены в последней версии рекомендаций по гиполипидемической терапии Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/AHA, 2013). Согласно этому руководству у четырех групп пациентов целесообразно проведение терапии статинами высокой и средней интенсивности (табл.).

Статиноотерапия и связанное с ней снижение уровня ХС ЛПНП до целевых цифр у пациентов

высокого и очень высокого риска (<2,5 ммоль/л и <1,8 ммоль/л соответственно) оказались настолько эффективными в улучшении выживаемости больных, что была поставлена еще более амбициозная задача – выяснить, сопряжено ли дальнейшее снижение уровня ХС ЛПНП с дополнительным уменьшением СС-риска.

Оправдано ли выражение «чем ниже, тем лучше» по отношению к уровню ХС ЛПНП, и безопасна ли данная тактика? – этот вопрос был поставлен в статье Е.А. Stein и соавт., опубликованной в 2014 году. Авторы работы проанализировали клинические исходы в ряде рандомизированных клинических исследований с использованием статинов и пришли к выводу, что снижение ХС ЛПНП на каждый 1 ммоль/л сопряжено с уменьшением риска развития СС-заболеваний на 20% в течение 2 лет. В анализ включали также исследования, в которых уровень ХС ЛПНП снижали до 1,3 ммоль/л, и согласно полученным данным не существует такого уровня ХС ЛПНП, при котором польза от дальнейшего снижения отсутствует. В то же время отмечено, что снижение ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л требует точности измерения этого показателя в связи с тем, что расчет по формуле Фридлянда недостаточно надежен. Е.А. Stein и соавт. акцентируют также внимание на том, что уменьшение СС-риска зависит не только от степени снижения уровня ХС ЛПНП, но и от длительности терапии статинами. Что касается возможных рисков, сопряженных со статиноотерапией, то на сегодня отсутствуют доказательства того, что достижение низких уровней ХС ЛПНП при лечении статинами ассоциируется с риском развития рака, а риск развития сахарного диабета у пациентов, принимающих статины, не связан со снижением уровня ХС ЛПНП и с достигнутыми значениями этого показателя.

Следует отметить, что статины характеризуются очень хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности. Согласно данным американских исследователей статины отсутствуют в перечне препаратов, на фоне применения которых чаще всего развиваются побочные эффекты, приводящие к госпитализации пожилых больных. Между тем, в ТОП-10 таких препаратов входят широко используемые антибиотики, анти тромботические, гипогликемические, онкологические препараты и даже ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (D. Budnitz et al., 2011).

Как часто развиваются побочные эффекты статинов?

Данный вопрос волнует каждого врача, назначающего статины, особенно – пожилым больным, и наиболее часто высказываются опасения по поводу развития миопатий и повышения уровня печеночных ферментов.

Между тем, эти побочные эффекты обычно носят транзиторный характер и, как правило, не требуют отмены лечения. Повышение уровня трансаминаз (более чем в 3 раза от верхней границы нормы) встречается лишь в 0,5-2% случаев и легко устраняется снижением дозы статина или его отменой (СТТ, lancet, 2010). Даже применение статинов в максимальных дозах не приводит

к существенному повышению уровня печеночных ферментов: в исследовании TNT, в котором сравнивали эффекты применения низких (10 мг/сут) и высоких (80 мг/сут) доз аторвастатина, частота повышения уровней трансаминаз не превысила 1,2% на фоне терапии максимальной дозой аторвастатина 80 мг. Миопатии, маркером которых служит увеличение уровня креатинфосфокиназы более чем в 5 раз при двукратном измерении, встречаются менее чем в одном случае из тысячи на фоне статиноотерапии, и наиболее безопасным в этом отношении является розувастатин (G. Fernandez et al., 2011).

Помимо результатов рандомизированных исследований, продемонстрировавших влияние статинов на частоту СС-событий и выживаемость пациентов высокого риска, убедительным аргументом в пользу широкого назначения этих препаратов стали результаты их применения в клинической практике. Сегодня врачи все чаще делают выбор в пользу статинов, а не сомнительных биодобавок – об этом свидетельствуют и результаты украинских исследований. Например, в 2011 году частота назначения статинов пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС) в Украине не превышала 2%. Результаты проведенного в 2011 году исследования ПРЕСТИЖ свидетельствуют о том, что статины назначаются больным ИБС в 65% случаев. Низкий уровень потребления статинов во многом также связан с недостаточным выполнением пациентами врачебных рекомендаций (т.е. с плохой приверженностью к лечению). Хотелось бы обратить внимание врачей на то, что назначение статинов требует контроля эффективности терапии в достижении целевых цифр ХС ЛПНП и периодической оценки этого показателя. Разъяснение пациентам важности такого контроля повысит их приверженность к лечению и степень ответственности за выполнение врачебных рекомендаций. В исследовании ПРЕСТИЖ даже при столь высокой частоте назначения статинов целевые уровни ОХС и ХС ЛПНП достигались только в 18,6 и 23% случаев соответственно, что свидетельствует об использовании неадекватных доз статинов/недостаточной длительности приема или низкой приверженности пациентов к терапии.

дислипидемии. Еще одним шагом является назначение препаратов с оптимальным соотношением эффективность/безопасность/стоимость, поэтому возможность использования качественных генерических лекарственных средств имеет большое значение. Если говорить о европейских генериках современных статинов, то нельзя не вспомнить о генерическом розувастатине (Роксеры), который производится известной фармацевтической компанией KRKA в соответствии с европейскими стандартами, обладает приемлемым соотношением цена/качество и выпускается в широком спектре дозировок, которые помогают сделать гиполипидемическую терапию более гибкой. Например, сегодня в Украине наряду со стандартными дозировками 10, 20 и 40 мг доступны дозировки Роксеры 15 и 30 мг. Эти дозировки позволяют использовать альтернативную схему титрования розувастатина с назначением начальной дозы препарата 15 мг и последующим повышением до 30 и 40 мг. Данная схема испытана в исследовании ROSU-PATH, в котором принимают участие пациенты различных групп: с АГ, метаболическим синдромом, сахарным диабетом, курящие, с ИБС и др. Результаты исследования показали, что применение альтернативной схемы лечения с использованием Роксеры в дозировках 15 и 30 мг, по сравнению со стандартной схемой (10 – 20 – 40 мг) позволяет более эффективно влиять на липидный профиль и, в частности, снижать уровень ХС ЛПНП (рис.). Авторы исследования указывают, что при альтернативной схеме терапии, включающей назначение Роксеры 15 и 30 мг, количество пациентов, достигших целевых уровней липидов, было большим, а безопасность обеих схем лечения была одинаковой. При этом использование Роксеры в дозе 15 г позволило эффективнее достигать целевых уровней липидов уже на старте лечения, что особенно актуально для пациентов высокого и очень высокого риска, нуждающихся в более интенсивном лечении. Также для многих врачей будет актуальной субмаксимальная доза Роксеры 30 мг, особенно в случаях субъективных опасений в использовании максимальной дозировки розувастатина 40 мг.

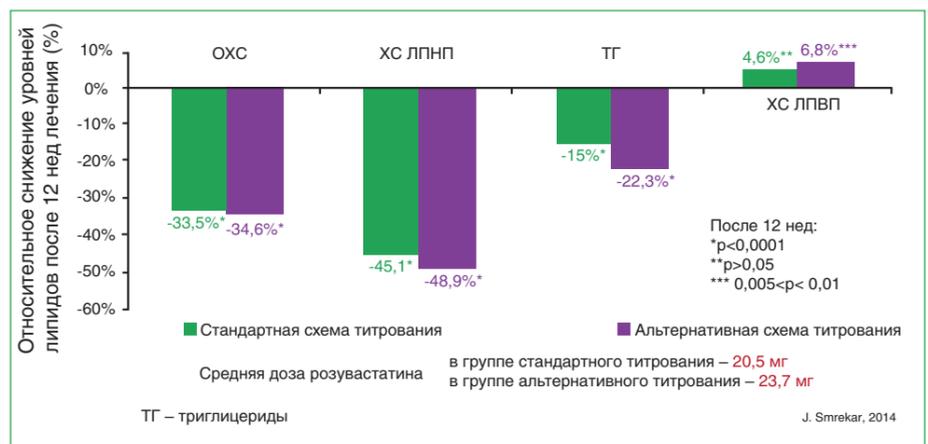


Рис. Более высокая эффективность альтернативной схемы титрования Роксеры по влиянию на весь липидный профиль в исследовании ROSU-PATH

Как повысить мотивацию пациентов к приему статинов?

Безусловно, главным механизмом мотивации пациентов к лечению является разъяснение им рисков, которым они подвергают себя, отказываясь от приема жизненно важных препаратов. Крайне желательно демонстрировать больным возможности снижения СС-риска по шкале SCORE при устранении каких-либо факторов риска, например, показать, что из зоны высокого риска можно «переместиться» в зону умеренного риска при отказе от курения и коррекции

Таким образом, наличие качественного генерического розувастатина (Роксеры) с самым широким диапазоном доз, включая дозы 15 и 30 мг, позволяет оптимизировать лечение согласно индивидуальным потребностям каждого больного, а цена препарата обеспечивает доступность жизненно важной терапии для многих украинских пациентов.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

Таблица. Пациенты, у которых назначение статинов обеспечивает наибольшие преимущества	
Группы	Интенсивность статиноотерапии
Пациенты с клиническими проявлениями атеросклероза	Высокая
Пациенты с первичным повышением уровня ХС >4,9 ммоль/л	Высокая
Пациенты с сахарным диабетом в возрасте 40-75 лет с уровнем ХС ЛПНП 1,8-4,9 ммоль/л	Средняя, высокая
Пациенты без клинических проявлений атеросклероза и сахарного диабета с ХС ЛПНП 1,8-4,9 ммоль/л, но с 10-летним риском развития СС-осложнений ≥7,5%	Средняя, высокая

**Нова система
захисту**

КЛЕКСАН®

еноксапарин

- Висока ефективність та безпека, що доведено клінічними дослідженнями¹
- Наявність мультидозового флакона²
- Тепер у шприц-дозі з захисною системою голки²



Доведений та передбачуваний захист¹

Показання²: 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 тералевічними 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/елевациєю 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, тромбоцитопенія, 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.ENC.15.07.0130.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна»

Україна, 01033, Київ, вул. Жиланська, 48-50а, тел.: 0 (44) 354-20-00. www.sanofi.ua



SANOFI

З М І С Т

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Памяти профессора Николая Леонтьевича Володоса

В.И. Троян 19

Пацієнт з порушенням мозкового кровообігу:

особливості ведення в первинній ланці медичної допомоги

О.Є. Коваленко 45

КАРДІОЛОГІЯ

Эффективность статиноterapiи: доказательная медицина

и реальная клиническая практика

М.И. Лутай 3

XV Киевский курс по коронарным реваскуляризациям

Manel Sabate, Petr Widimsky, М.Ю. Соколов, Е.А. Коваль 6-7

На пульсе мировой и украинской аритмологии: проблемы и успехи

В.Н. Коваленко, Г. Милашинович, М. Чудзик и др. 10-11

Лечение и профилактика фибрилляции предсердий:

возможности терапии «против течения»

О.С. Сычев, Т.В. Гетьман, Е.Н. Романова 14-15

Рефрактерная стенокардия: пути преодоления.

Клинический случай эффективного применения ранолозина

М.И. Лутай 16-18

Лечение и профилактика тромбозов

А.Н. Пархоменко, Я.М. Лутай 20-21

Тромбозы и эмболии в практике кардиолога:

нерешенные проблемы и новые подходы

Дж. Камм, А.Н. Пархоменко 22-24

Медичний футбольний турнір 31

Целевой уровень артериального давления

и антигипертензивная терапия пациентов с сахарным диабетом

А.Д. Радченко 33-34

Современный профиль кардиометаболического риска

в Украине: от диагностики к лечению

Е.И. Митченко, А.А. Ханюков, Е.Ю. Маляр и др. 35, 37

Электрическая нестабильность миокарда и комплексный

подход к профилактике жизнеугрожающих аритмий

у постинфарктных больных

А.Н. Пархоменко 39

Гиполипидемическая терапия статинами

в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний:

дискуссия мировых экспертов

М. Banach, D. Mikhailidis, A. Malbotra и др. 40-41

Новости с конгресса Европейской
противоревматической лиги (8-11 июня,
г. Лондон, Великобритания)

Ревматологи недооценивают тяжесть остеоартрита

Новое исследование, результаты которого были представлены в первый день конгресса EULAR авторами из США, показало, что в повседневной практике ревматологи склонны занижать оценку тяжести остеоартрита (ОА) чаще, чем ревматоидного артрита (РА), даже если пациенты с ОА больше жалуются на боль и нарушения функции.

В этом исследовании 243 пациента с ОА и 216 пациентов с РА прошли полное обследование. Им было предложено оценить тяжесть своего заболевания по 10 см визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Также предусматривалась самооценка физического функционирования, боли, утомляемости и заполнение анкеты симптомов. Врачи использовали такую же ВАШ для оценки тяжести заболевания у своих пациентов. При разнице в 2 см и более между результатами пациента и врача считалось, что ревматолог недооценивает бремя заболевания. Такие случаи достоверно чаще отмечались при обследовании пациентов с ОА (34%), чем при РА (18%). Оценки тяжести заболевания, сделанные пациентами и врачами, совпадали примерно в половине случаев ОА и в 2/3 случаев РА. В обеих группах пациентов более высокий уровень самооценки боли был достоверным предиктором занижения тяжести заболевания ревматологом.

«Ревматологам следует пересмотреть отношение к ОА как к более легкой патологии, чем РА», – считает один из авторов исследования Isabel Castrejon из Медицинского центра Университета Раш в г. Чикаго (США). Диссонанс между восприятием тяжести заболевания врачами и пациентами может затруднять совместное принятие решений, а значит, и выбор оптимальной терапии. Для пациентов с РА рекомендуется стратегия «лечение до достижения цели», основанная на применении новых (биологических) препаратов, которые влияют на специфические звенья патогенеза. Понимая это, ревматологи уделяют больше внимания оценке активности РА для отбора кандидатов на биологическую терапию. Для ОА специфическая терапия не разработана, заболевание считается возрастным, и поэтому врачи могут обращать на него меньше внимания, даже если пациенты жалуются на интенсивную боль.

С тем, что ОА становится «игнорированным заболеванием», согласился и Президент EULAR Gerd Burmester из клиники Шарите (г. Берлин, Германия). «И это проблема, поскольку практически у каждого человека с возрастом развивается одна из форм заболевания. Мы привыкли считать РА более серьезной патологией, а ОА – тривиальной возрастной дегенерацией суставов, с которой ничего не поделаешь. Но это неправда. Ключ к лечению ОА – в мультидисциплинарном подходе, при котором пациент получает всю необходимую информацию и доступ к услугам терапевтов разных специализаций, включая профессиональную физическую терапию и помощь в борьбе с лишним весом. Имея команду специалистов, можно успешно лечить по крайней мере некоторые формы ОА», – заключил G. Burmester.

[European League Against Rheumatism \(EULAR\) Congress 2016: Abstract OP0094. Presented June 8, 2016.](#)

Будущее в лечении анкилозирующего спондилоартрита

На конгрессе были представлены результаты первого исследования II фазы, в котором подтвердилась эффективность ингибитора Янус-киназы тофацитиниба у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом (АС). Тофацитиниб используется в лечении ревматоидного артрита и изучается в исследованиях III фазы при псориазе. Возможно, АС станет еще одним показанием к применению этого препарата. В настоящее время только у 25% пациентов с АС достигается стабильная ремиссия, даже при использовании биологических препаратов. Поэтому новое направление – влияние на внутриклеточные сигнальные пути активации воспалительных цитокинов, такие как JAK-STAT, посредством ингибирования тирозинкиназ, – может стать прорывом в лечении этой тяжелой патологии.

В рамках двойного слепого плацебо-контролируемого исследования D. van der Heijde и соавт. из Медицинского центра Лейденского университета (Нидерланды) изучали эффекты тофацитиниба у пациентов с активным АС в зависимости от дозы – 2, 5 или 10 мг дважды в сутки в течение 12 нед. Затем пациентов наблюдали еще 4 нед. Группа тофацитиниба состояла из 52 пациентов, плацебо – из 51. На момент включения в исследование средняя длительность АС составляла 6,3 года, средняя оценка тяжести АС по шкале BASDAI – 6,7. У 85% пациентов был выявлен антиген HLA-B27. Группы активной терапии и плацебо были хорошо сбалансированы по частоте применения других болезней-модифицирующих препаратов.

Первичной конечной точкой служил исход ASAS20, определяемый как улучшение минимум на 20%. Частота положительного терапевтического ответа в группе тофацитиниба 5 мг составила 63,0%, что почти на 23% больше, чем в группе плацебо. В дозе 10 мг на терапию тофацитинибом отреагировали 67,4% пациентов, что на 27,3% больше, чем в группе плацебо.

Также отмечено положительное влияние терапии тофацитинибом на MPT-критерии активности АС по канадской системе SPARCC, особенно в дозах 5 и 10 мг. Между группами 5 и 10 мг различия в улучшении критерия SPARCC для крестцово-подвздошного сочленения и позвоночника были минимальными, как и различия эффективности по клиническим индексам. Частота развития побочных эффектов не отличалась между группами тофацитиниба и плацебо.

На этой же сессии Juergen Braun (Rheumazentrum Ruhrgebiet, Германия) презентовал первые результаты исследования MEASURE 1, в котором оценивается долгосрочная эффективность ингибитора интерлейкина-17 секукинумаба у пациентов с АС. Препарат назначался в дозах 75 и 150 мг, но рентгенологические исходы между группами существенно не различались, поэтому исследователи объединили эти данные. Оценки по модифицированной шкале Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score на 104-й неделе изменились лишь на 0,30, однако исследователи считают, что это может свидетельствовать о замедлении рентгенологического прогрессирования АС. Эффект был более выраженным у мужчин, пациентов, у которых исходно были выявлены синдесмофиты и повышенный уровень С-реактивного белка.

Эти результаты подтверждают перспективность ингибирования Янус-киназы и интерлейкина-17 как нового направления терапии АС и открывают дорогу для клинических исследований III фазы.

[European League Against Rheumatism \(EULAR\) Congress 2016: Abstracts OP0001 and OP0002. Presented June 8, 2016.](#)

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

XV Киевский курс по коронарным реваскуляризациям

20-22 апреля в г. Киеве состоялся XV Киевский курс по коронарным реваскуляризациям, в ходе которого перед врачами выступили зарубежные гости, поделившиеся опытом внедрения системы оказания высокотехнологической помощи при инфаркте миокарда, а также украинские ученые, анализировавшие эффективность хирургических, инвазивных и медикаментозных методов лечения у пациентов с поражениями коронарных сосудов.

Manel Sabate (руководитель кардиологического отделения клинического госпиталя, г. Барселона, Испания) поделился опытом организации реперфузионной помощи пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) в Испании.



До начала участия в европейской программе Stent for Life Испания относилась к странам с относительно низкой частотой выполнения первичных коронарных вмешательств (ПКВ) — 169 процедур на 1 млн населения в год. По данным за 2008 г., ПКВ было выполнено у 30% больных, тромболизис — у 35%, а еще 35% пациентов со STEMI вообще не получили реперфузионной терапии. Сеть центров реперфузионной терапии было охвачено всего 12,8% населения страны в 4 провинциях из 17. При этом количество выполнявшихся катетерных процедур не коррелировало с доходом в регионах на душу населения, что свидетельствует о главенствующей роли организационных, а не экономических проблем при построении системы специализированной помощи.

К инициативе Stent for Life Испания присоединилась в 2010 г. Задача построения реперфузионной сети, работающей по общим принципам, в стране, состоящей из 17 провинций с высокой степенью автономности, была непростой. Стратегический план включал три направления: 1) информационную кампанию в СМИ для обеспечения поддержки со стороны региональных научных обществ и политических кругов; 2) оптимизацию существующих сетей интервенционной кардиологии и обучение профессионалов здравоохранения; 3) информационную кампанию для населения о важности раннего обращения за помощью при сердечном приступе.

Уменьшение количества процедур тромболизиса в пользу более частого выполнения ПКВ закономерно привело к удорожанию помощи, поэтому возникла необходимость доказать экономическую эффективность такого подхода. Специальное исследование, выполненное в автономном округе Каталония с населением 7,5 млн жителей, показало, что после внедрения единой реперфузионной сети частота ПКВ при STEMI в регионе выросла с 31 до 88,5%. Только 4,6% больных не получили реперфузионной терапии по сравнению с 21% до внедрения программы. Дополнительные расходы на одну спасенную жизнь составили 4355 евро, что было признано экономически целесообразным.

В 2014 г. в Испании было выполнено уже 390 процедур ПКВ на 1 млн населения. К концу 2016 г. ожидается, что сеть реперфузионной помощи будет охвачено 95,7% населения страны. Среди факторов успеха докладчик отметил ведение регистров пациентов для контроля и сравнения качества реперфузионной помощи в регионах, а также выполнение исследований экономической эффективности, результаты которых помогают на конкретных данных обосновывать необходимость дальнейшего развития программы.

Профессор Petr Widimsky (университетский госпиталь Kralovske Vinohrady, г. Прага, Чехия) на большом объеме доказательных данных обосновал преимущества стратегии ПКВ перед первичным тромболизисом и рассказал о чешском опыте оптимизации неотложной помощи пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС).



В истории реперфузионной терапии при остром инфаркте миокарда лектор выделил три этапа.

1986-1993 гг. — эра тромболитической терапии (ТЛТ), которую могли получить около 25% пациентов.

1993-2002 гг. — реперфузия + реваскуляризация (ангиопластика после тромболизиса, доступно для 50% больных, проживающих в районах центров интервенционной кардиологии).

После 2002 г. — первичная реваскуляризация (ПКВ) для всех STEMI-пациентов (экстренная доставка в центры интервенционной кардиологии).

Первое ПКВ выполнил в 1982 г. G. Hartzler (США), а в 1993 г. опубликовано первое рандомизированное

исследование, в котором продемонстрированы преимущества ПКВ перед ТЛТ стрептокиназой (F. Zijlstra & Zwolle Group).

На сегодня известно, что успешность ПКВ в открытии инфаркт-зависимой артерии составляет 90%, а тромболизиса — 50%, риск повторной окклюзии — 3 и 7% соответственно. Смертность в контролируемых исследованиях ПКВ составляла 3-7%, по данным регистров — 5-9%; при тромболизисе — 6-9% и 10-17% летальных исходов соответственно.

Вопрос, можно ли транспортировать пациента в острой фазе STEMI в отдаленный специализированный центр, выполняющий ПКВ, которым задавались эксперты в начале 2000-х годов, сегодня уже решен окончательно и положительно. Чешские специалисты были в числе первых, доказавших преимущества стратегии первичной ангиопластики в шестичасовом окне перед стратегиями тромболизиса и тромболизиса с последующим коронарным вмешательством. Исследования PRAGUE-1 (1999) и PRAGUE-2 (2004) подтвердили лучшую выживаемость, меньшую частоту повторных инфарктов, возможность и безопасность доставки STEMI-пациентов непосредственно в центры, выполняющие ПКВ, минуя этапы ТЛТ и лечения в районных больницах. Позже в международном исследовании ASSENT-4 PCI было доказано, что введение баллона тенекеплазы в течение 6 ч перед выполнением катетерной ангиопластики не улучшает результаты лечения пациентов со STEMI и вызывает большее количество осложнений, чем при ПКВ.

С 1995 г. в университетском госпитале Kralovske Vinohrady (г. Прага, Чехия) полностью отказались от ТЛТ при остром инфаркте миокарда в пользу ПКВ, что способствовало существенному снижению летальности. Руководство по ведению пациентов со STEMI, изданное в 2002 г. Чешским обществом кардиологов, было первым в мире, в котором ПКВ получило статус метода первого выбора. В 2003 г. это было признано в рекомендациях Европейского кардиологического общества, а в 2004 г. — Американской коллегией кардиологов.

С 1999 по 2005 г. имплементация результатов серии исследований PRAGUE в Чехии привела к полному выравниванию показателей смертности от STEMI между клиниками третичного уровня и районными больницами без катетеризационных лабораторий за счет экстренной доставки пациентов сразу в специализированные центры сети реперфузионной терапии.

С 2009 г. успехи в развитии реперфузионной сети связаны с участием в европейской инициативе Stent for Life. Профессор P. Widimsky является одним из идейных лидеров программы. Сегодня Чехия относится к немногим европейским странам с показателем частоты выполнения ПКВ >600 на 1 млн населения в год.

Справка 3У



Stent for Life — европейская программа развития сетей реперфузионной терапии, объединяющая интервенционных кардиологов, представителей государственных органов, партнеров индустрии медицинского оборудования, пациентские организации. Цель программы — повысить охват населения европейских стран современной терапией ОКС (первичная коронарная ангиопластика и стентирование) для улучшения показателей выживаемости. Основные задачи программы:

- повысить частоту применения ПКВ до $\geq 70\%$ у пациентов с инфарктом миокарда;
- достичь показателя проведения ПКВ >600 на 1 млн жителей страны в год;
- обеспечить работу службы интервенционной кардиологии в режиме 24 ч/сут 7 дней в неделю.

Инициаторами программы Stent for Life выступили Европейская ассоциация перкутанных кардиоваскулярных вмешательств (ЕАРСІ, ответвление Европейского общества кардиологов) и EuroPCR — курс интервенционной кардиологии ЕАРСІ.

Программа действует с 2009 г. На сегодняшний день ее участниками являются 21 национальное кардиологическое общество, включая Украинскую ассоциацию кардиологов и Украинскую ассоциацию интервенционной кардиологии (локальный координатор — профессор М.Ю. Соколов).

Значительная часть выступлений была посвящена анализу работы по усовершенствованию системы оказания помощи пациентам со STEMI в Украине и результатам внедрения проекта «Региональные реперфузионные сети».

Главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Кардиология», ведущий научный сотрудник отдела интервенционной кардиологии ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Максим Юрьевич Соколов в одном из своих докладов отметил,



что в Украине прослеживается четкая тенденция к увеличению частоты реперфузионных вмешательств при STEMI и, что наиболее важно, — в структуре этих вмешательств увеличивается доля высокотехнологических методов, то есть первичных стентированных коронарных артерий. Так, если в 2014 г. реперфузионные вмешательства были проведены 43,1% пациентов со STEMI, то в

2015 г. — 47,8% пациентов, и рост данного показателя произошел за счет увеличения количества ПКВ, что соответствует общемировым тенденциям. Большую роль в изменении ситуации в области оказания высокотехнологической помощи пациентам со STEMI в Украине играет участие нашей страны в общественной Европейской инициативе Stent for Life, целью которой является повышение доступности ПКВ для данного контингента больных. Начиная с 2011 г. в Украине проводится работа по реализации проекта «Региональные реперфузионные сети», и за это время удалось увеличить количество клиник, в которых выполняются вмешательства на коронарных сосудах, до 30. Ургентную помощь пациентам с ОКС в настоящее время оказывают в 25 центрах, 12 из них обеспечивают эту помощь круглосуточно с использованием метода ПКВ. За годы работы проекта созданы региональные реперфузионные сети в 8 областях страны, и в некоторых из них мы наблюдаем отчетливую тенденцию к снижению летальности при STEMI.

Лидерами по частоте проведения ПКВ у пациентов со STEMI на сегодня остаются Одесская, Закарпатская, Ивано-Франковская, Черкасская, Винницкая, Тернопольская, Ровенская и Киевская области — их показатели наиболее приближены к европейскому (373 ПКВ на 1 млн населения), но пока что не достигли его. Так, в Киевской области в 2015 году количество ПКВ на 1 млн населения составило 284, в Одесской — 235, в Черкасской — 231, в Закарпатской — 223 процедуры. В среднем по Украине этот показатель в настоящее время не превышает 146 ПКВ на 1 млн населения. Следует отметить, что количество ПКВ на 1 млн населения является лучшим индикатором эффективности системы оказания помощи пациентам с ОКС, который более предпочтителен для детального анализа работы системы, чем показатель госпитальной летальности, не всегда демонстрирующий реальную картину в области лечения пациентов со STEMI.

Среди проблем, которые не теряют актуальности для нашей страны, остаются недостаточный уровень своевременной диагностики STEMI и низкие показатели своевременной обращаемости пациентов с ОКС за медицинской помощью. Эти факторы существенно уменьшают возможности эффективного лечения и снижения риска смертности у больных со STEMI. Кроме того, организаторам в системе здравоохранения в регионах следует направить усилия на обеспечение максимальной доступности ПКВ для пациентов со STEMI в тех городах, где есть возможность осуществления этих процедур, а возможности ТЛТ использовать в районах с ограниченной транспортной доступностью.

В рамках конференции прозвучали также доклады, посвященные международным и национальным стандартам лечения пациентов с различными формами ишемической болезни сердца (ИБС). М.Ю. Соколов в одном из докладов рассмотрел международные и национальные стандарты ведения больных с перкутанными вмешательствами, отметив, что основным принципом лечения STEMI-пациентов является обеспечение как можно более ранней (0-12 ч от появления симптомов) реперфузии миокарда, и при

возможности проведения ПКВ этот метод рассматривается как предпочтительный.

В Украине в 2014-2015 гг. приказами МЗ Украины утверждены унифицированные клинические протоколы экстренной, первичной, вторичной и третичной медицинской помощи пациентам со STEMI и с ОКС без подъема сегмента ST. В 2016 г. утвержден унифицированный протокол по оказанию первичной, вторичной и третичной медицинской помощи пациентам со стабильной ИБС. В рамках конференции состоялась дискуссия с участием известных украинских ученых-кардиологов — профессор Ю.М. Соколова, М.И. Лутая, Е.А. Коваль, М.Ю. Соколова, Е.Н. Амосовой — по ряду важных вопросов, один из которых:

? **Изменят ли новые клинические протоколы по лечению различных форм ИБС клиническую практику?**

Участники дискуссии отметили, что клинические протоколы — это один из обязательных шагов к созданию эффективной системы страховой медицины, которые помогают не только повысить ответственность врача за соблюдение стандартов диагностики и лечения, но и оценить стоимость медицинских манипуляций. Жесткие стандарты лечения помогают исключать из схем лечения препараты, эффективность которых не доказана. Кроме того, клинические протоколы упорядочивают понимание диагностического и лечебного процессов и направлены на спасение жизни пациентов, поскольку разработаны на основании данных доказательной медицины, оценивая влияние различных методов лечения на выживаемость пациентов. Последнее утверждение в полной мере относится к протоколам по ведению пациентов с различными формами ИБС, поскольку осложнения этого заболевания занимают ведущие позиции в структуре причин сердечно-сосудистой смертности населения.

Ученые сделали акцент на необходимости направить все усилия для обеспечения своевременной диагностики инфаркта миокарда и усовершенствования системы оказания помощи этим больным в каждом регионе и городе. Без преувеличения можно сказать, что это дело государственной важности, и, несмотря на трудности, мы не должны сегодня останавливаться, напротив — следует стремиться пройти каждый следующий этап максимально быстро, ориентируясь на самые высокие стандарты.

По мнению профессора М.Ю. Соколова, ответ на вопрос о том, необходимы ли постоянные обновления протоколов и приведение их в соответствие с международными стандартами, — однозначно положительный, несмотря на то что на данном этапе для нашей страны трудно обеспечить всех пациентов высокотехнологической помощью. Тем не менее сегодня мы наблюдаем положительные изменения в системе оказания медицинской помощи при инфаркте миокарда, на которые не могли надеяться еще несколько лет назад. В связи с растущей потребностью и появлением новых производителей устройств для проведения ПКВ наблюдается снижение стоимости этой процедуры, следовательно, организаторы здравоохранения имеют возможность увеличить объемы закупок расходных материалов для ПКВ, и большее количество больных получают шанс выжить.

Второй вопрос, который обсудили участники дискуссии:

? **Использование брендов и дженериков в условиях украинской клинической практики**

Среди положительных моментов, связанных с большим выбором на украинском рынке дженерических препаратов, кардиологи отметили их более низкую стоимость и, следовательно, — большую доступность для украинских пациентов. Однако в лучшем случае (но далеко не в каждом) подтверждается биоэквивалентность дженериков оригинальным препаратам. Доказательства терапевтической эквивалентности дженерических средств стремятся получить лишь немногие производители, поскольку для этого необходимо оценить эффекты препаратов в специально спланированных клинических исследованиях. Сегодня на рынке Украины большой выбор дженерических средств — как для лечения стабильных пациентов, так и для больных с жизнеугрожающими состояниями, и свой выбор врач должен делать, сопоставив многие факты — индивидуальные риски пациента, авторитет производителя, цель и длительность применения препарата и др. Очень важно, чтобы врачи своевременно направляли рапорты о недостаточной эффективности препаратов

или выраженных побочных эффектах, не указанных в инструкции, — это поможет отказаться от закупок некачественных лекарственных средств за бюджетные средства.

После завершения дискуссии мы попросили ее участников дать небольшие комментарии, адресовав первый вопрос главному внештатному кардиологу МЗ Украины, профессору М.Ю. Соколову.

? **Максим Юрьевич, в нынешних условиях врачам все чаще приходится соглашаться со стремлением чиновников закупать препараты и устройства по принципу «чем дешевле — тем лучше». Каково Ваше мнение по данному вопросу?**

— Сегодня на рынке отмечается большой выбор не только препаратов, но и расходных материалов для ангиопластики, и, действительно, есть возможность выбрать более дешевые, обеспечив, таким образом, стентами большее количество пациентов с инфарктом миокарда, то есть фактически подарить им возможность жить. Но, с другой стороны, у более дешевых стентов есть существенные недостатки, которые затрудняют их установку. В результате применение таких стентов требует дополнительных расходов для решения различных проблем, что существенно повышает стоимость ПКВ. Безусловно, мы должны использовать возможности удешевить процедуру реваскуляризации миокарда, но следует делать взвешенный выбор, соблюдая оптимальное соотношение цена-качество.

Что касается медикаментозной терапии и дискуссии о брендах и дженериках, то современные условия диктуют нам необходимость уметь разбираться в вопросах фармакоэкономики, которые взаимосвязаны со стандартами лечения. Для меня как интервенционного кардиолога, назначающего препараты пациентам очень высокого риска, у которых в любой момент может произойти ретромбоз стента или рецидив инфаркта миокарда, принципиально важно назначать антитромботические препараты, доказавшие свою эффективность и безопасность в рандомизированных клинических исследованиях. Стремление интервенционистов свести к минимуму любые нежелательные эффекты вполне обоснованно — слишком большое количество факторов влияет на исходы вмешательства, и те, которые можно исключить, мы должны исключить. Поэтому в наиболее опасный период — перед вмешательством и в ближайшие сроки после него — предпочтение отдается оригинальным лекарственным средствам. У нас нет времени и возможности экспериментировать с пациентами, которые находятся между жизнью и смертью, тем более что относительно небольшая экономия на препаратах может привести к гораздо большим расходам на лечение осложнений.

Если говорить о выборе среди препаратов разных групп, включенных в протоколы, то и здесь влияние оказывает фармакоэкономическая составляющая. Например, в рекомендациях по лечению пациентов со STEMI, подвергающихся ПКВ, указаны прямой бивалирудин, эноксапарин, нефракционированный гепарин (НФГ) и фондапаринукс. По совокупности показателей оптимальным выбором среди этих препаратов является эноксапарин, чьи ценовые характеристики более привлекательны по сравнению с бивалирудином.

! **Эноксапарин доказал свои преимущества перед НФГ у пациентов со STEMI и ПКВ в исследовании ATOLL, в котором обеспечил снижение смертности, риска развития осложнений инфаркта миокарда, неудачного проведения вмешательства или массивного кровотечения в первые 30 дней после процедуры по сравнению с НФГ. Включение эноксапарина в схемы лечения пациентов со STEMI, подвергающихся ПКВ, в свое время абсолютно изменило результаты их лечения.**

Поэтому, несмотря на то что НФГ дешевле эноксапарина, при инвазивных вмешательствах препаратом выбора является эноксапарин. В отличие от фондапаринукса эноксапарин может применяться у пациентов, получивших ТЛТ, независимо от того, какой препарат был использован. Фондапаринукс у пациентов с STEMI и предварительной ТЛТ может применяться только в случае введения стрептокиназы. Поскольку часть пациентов с инфарктом миокарда получают тромболитическую терапию на догоспитальном этапе, то в центре с возможностью проведения ПКВ предпочтительнее иметь эноксапарин, который можно использовать у всех больных.

Следующий вопрос был задан доктору медицинских наук, профессору Елене Акиндиновне Коваль (Днепропетровская государственная медицинская академия).

? **Елена Акиндиновна, помимо дженерических лекарственных средств, сегодня на рынке появились биосимиляры. Означает ли это возможность удешевления терапии в реальной практике при сохранении приемлемой безопасности?**



— Проблема в том, что в нашей стране еще и сегодня многие врачи не совсем понимают разницу между биосимилярами и дженериками, в связи с чем формируется мнение, что биосимиляры абсолютно идентичны референтным препаратам, но более доступны. Между тем, биосимиляры не могут быть идентичными референтным препаратам из-за особенностей их разработки и производства. Основной особенностью биосимиляров является достаточно большая молекулярная масса и связанные с этим особенности их синтеза. В отличие от химически синтезированных лекарственных средств, которые могут быть легко охарактеризованы и воспроизведены разными производителями, биосимиляры являются сложными молекулами с большой массой, а процесс их синтеза имеет много особенностей и достаточно сложен. Поэтому процесс регистрации, используемый для дженерических малых молекул, не подходит для биосимиляров — для них должны использоваться специфические регуляторные требования, и главным является научное подтверждение их «подобности» референтному лекарственному средству на основе доказательных данных. Сложный процесс синтеза и получения убедительных доказательств о «подобности» референтному препарату обуславливают увеличение стоимости биосимиляров по сравнению с дженериками, таким образом, при соблюдении всех стандартов производства и регистрации, цена биосимиляров не может быть намного меньше по сравнению с таковой референтных препаратов.

Кроме того, ВОЗ и другие заинтересованные организации выявили в некоторых странах случаи, когда биологические лекарственные средства были зарегистрированы с использованием данных, не отвечающих действующим международным регуляторным нормам. В частности, биосимиляры были зарегистрированы как дженерики или препараты малых молекул. В связи с этим в 2015 г. экспертами ВОЗ были разработаны рекомендации по повторной оценке регуляторными органами биологических лекарственных средств, которые уже присутствуют на рынке. На основе этих рекомендаций все биологические лекарственные препараты, которые уже зарегистрированы ранее, должны быть оценены повторно с целью обеспечения их соответствия международным стандартам и требованиям. ВОЗ рекомендует национальным регуляторным органам провести поэтапный надзор для всех биологических лекарственных препаратов, которые уже зарегистрированы, с целью выявления лекарственных средств, регистрация которых была проведена с использованием данных, не отвечающих действующим нормативным стандартам ВОЗ. Выявленные лекарственные средства должны быть оценены с точки зрения нормативных стандартов ВОЗ и соотношения польза/риск для каждой конкретной ситуации. В качестве следующих шагов предлагается разработка производителями планов действий по борьбе с дефектами данных, которые будут оцениваться национальными регуляторными органами, принимающими решения по проведению соответствующих регуляторных мер.

Эти требования ВОЗ свидетельствуют о том, что на рынке биологических препаратов сложилась действительно серьезная ситуация.

! **Не исключено, что процедура регистрации ряда биосимиляров не соответствовала действующим международным стандартам, и в этих случаях нельзя рассчитывать на такие же эффекты, которые наблюдались в рандомизированных исследованиях с оригинальными препаратами. Думаю, что нам сегодня следует быть осторожными в этих вопросах, особенно когда речь идет о лечении тяжелых больных. Очевидно, в таких ситуациях разумнее применять проверенные многолетней клинической практикой и обладающие убедительной доказательной базой оригинальные препараты.**

При стабилизации состояния пациента врач всегда может рассмотреть вопрос о назначении дженерических средств, если стоимость терапии будет иметь решающее значение в конкретном случае.

Подготовили **Наталья Очеретяная** и **Дмитрий Молчанов** **3**

Кордарон® 200 мг

форма випуску таблетки № 30

аміодарон

ЗАДАЄ РИТМ

ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ¹

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 Іа класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід); протиаритмічні засоби ІІІ класу (соталол, дофетилід, ібутилід); інші лікарські засоби, такі як сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, дифеманіл, доласертон (внутрішньовенно), моксифлоксацин, спіраміцин (внутрішньовенно), тореміфен, деякі нейрореплетики (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 «Санofi-Авентіс Україна», Київ, вул. Жилианська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua



SANOFI

SAUA.AMD.15.07.0167

З М І С Т

КАРДІОЛОГІЯ

С чего начинаются сосудистые катастрофы?

Г.В. Дзюк, А.М. Василенко, В.А. Потабашний 43-44

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

Л.А. Міщенко 47

КАРДІОНЕВРОЛОГІЯ

Тревожные расстройства в структуре психосоматической

патологии (клинические проявления, диагностика, терапия)

Н.А. Марута 48-49

РЕВМАТОЛОГІЯ

Ревматические заболевания и их внесуставные проявления в общей практике

О.Б. Яременко, Н.М. Шуба, И.Ю. Головач и др. 25-26

Маски Лайм-боррелиоза: современное состояние проблемы

С.И. Смиян, М.И. Шкильня 26-27

Хондроитин при остеоартрите (систематический обзор)

J.A. Singh, S. Noorbaloochi, R. MacDonald, L.J. Maxwell 28-30

Системный червоний вовчак: клінічно значущі аспекти

О.Б. Яременко, Л.Б. Петелицька 50-51

Ревматическая полимиалгия: внедрение новых диагностических критериев (2012) и рекомендаций EULAR/ACR (2015) по менеджменту и лечению

И.Ю. Головач 52-53

Клінічна діагностика пошкоджень м'якотканинних елементів плечового суглоба

Р.О. Сергієнко, А.Я. Вовченко, М.М. Сатишев 54-55

Роль современных биомаркеров в диагностике и лечении ЮРА

Я.Е. Бойко, Т.В. Марушко, Л.И. Омельченко 58

КАРДІОХІРУРГІЯ

Транскатетерна алкогольна септальна абляція –

сучасна альтернатива у лікуванні пацієнтів з обструктивною

формою гіпертрофічної кардіоміопатії

С.М. Фанта 56-57

Довіра, заснована на доказах та досвіді*, у реальній клінічній практиці в профілактиці ішемічного інсульту у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь¹⁻³

Доведений профіль ефективності у профілактиці інсульту та системної емболії при вдвічі меншому ризику фатальних кровотеч порівняно із варфарином¹

Єдиний НОАК з проспективно дослідженою, спеціальною дозою для пацієнтів із порушенням функції нирок^{2,4}

x1 Просте та зручне дозування 1 раз на добу з високим рівнем прихильності пацієнтів³

Ксарелто
РИВАРОКСАБАН

Інформація про лікарський засіб, призначена для публікації в спеціалізованих виданнях з медичної тематики для лікарів терапевтів, кардіологів та хірургів.
Ксарелто® Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 15 мг або 20 мг; 1 таблетка, вкриті плівковою оболонкою, містить 15 мг ривароксабану; 1 таблетка, вкриті плівковою оболонкою, містить 20 мг ривароксабану; **Будь ласка, зверніть увагу!** Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу, також її можна отримати в ТОВ «БАЙЕР».

Показання: Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь та синім чи кількома факторами ризику, такими як: застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) і профілактика рецидиву ТГВ та ТЕЛА у дорослих.

Протипоказання: Підвищена чутливість до ривароксабану або до будь-яких допоміжних речовин препарату. Клінічно значуща активація кровотечі. Зниження або стані, що супроводжуються значним ризиком розвитку кровотеч, до яких належать наявні на даний час або нещодавно діагностовані виразки шлунково-кишкового тракту, злоякісні пухлини з високим ризиком кровотеч, нещодавно перенесена травма головного або спинного мозку, нещодавно перенесена оперативне втручання на головному, спинному мозку або очей, нещодавній внутрішньочерепний крововилив, вагі-

козне розширення вен стравоходу (виявлене чи підозрюване), артеріовенозні мальформації, аневризми судин або значні за розміром внутрішньооспіральні або внутрішньочеребральні судинні аномалії. Одночасне застосування з будь-якими іншими антикоагулянтами, зокрема з нефракціонованим гепарином, низькомолекулярними гепаринами (енюксапарин, дальтепарин і т.д.), похідними гепарину (фондапаринукс і т.д.), пероральними антикоагулянтами (варфарин, апіксабан, дабігатран і т.д.), окрім специфічних обставин перекладу на альтернативну антикоагулянтну терапію або коли нефракціований гепарин призначається у дозах, необхідних для функціонування відкритого катетера центральних вен або артерій. Захворювання печінки, які асоціюються з коагулопатією та клінічно зумовлені ризиком розвитку кровотечі, у тому числі цироз печінки класу В та С (за класифікацією Чайлда-Пью). Діти віком до 18 років. Період вагітності або годування груддю.

Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому: часті (частота від $\geq 1/100$ до $\leq 1/10$) – анемія (включаючи відомі лабораторні параметри), запаморочення, головний біль, очний крововилив (включаючи крововилив у кон'юнктиву), артеріальна гіпотензія, гематома, носова кровотеча, кровохаркання, кровотечі з ясен, шлунково-кишкової кровотечі (включаючи ректальну кровотечу), біль у шлунково-кишковому тракті та жодні диспепсія, нудота, запор, діарея, блювання, свербіж (включаючи нечасті випадки генералізованого свербіж), висипання, екхімоз, шкірний та підшкірний крововилив, біль у кінцівках, урогенітальні кровотечі

(включаючи гематурію і меноралгію), порушення функції нирок (включаючи підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини в крові), гарячка, периферичний набряк, загальне погіршення самопочуття та зниження активності (включаючи втомиюваність та астено), підвищення рівня трансаміназ, постпроцедурна кровотеча (включаючи післіоперативну анемію та кровотечу з ран), синці, секрети з рани. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. **Дата останнього перегляду інструкції – 24. 02. 2016. Відноситься за рецептом.**

ТОВ «БАЙЕР»: 04071, м. Київ, вул. Верхній Вал, 4-Б. Тел.: (044) 220-33-00; факс: 220-33-01. www.bayer.ua

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія наук України
Національна академія медичних наук України
Асоціація кардіологів України
Асоціація дослідників України
ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» НАМН України

ХVІІ НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ

Інформаційне повідомлення №1

21-23 вересня 2016 р., м. Київ

На пульсе мировой и украинской аритмологии: проблемы и успехи

19-20 мая в г. Киеве состоялась VI Научно-практическая конференция Ассоциации аритмологов Украины – знаковое мероприятие с международным участием, приуроченное к проведению «Года сердца в Украине». В конференции приняли участие кардиологи, кардиохирурги, семейные врачи, терапевты, неврологи, врачи функциональной диагностики. Двухдневная научная программа включала пленарные и секционные заседания по клинической и инвазивной аритмологии, секцию молодых ученых, междисциплинарное заседание, посвященное сердечно-сосудистой визуализации в аритмологии, а также мастер-классы с клиническими разборами. Благодаря интерактивному формату заседаний и практической ориентации мастер-классов участники конференции имели возможность повысить свой профессиональный уровень в непосредственном общении с ведущими специалистами.

Открывая работу конференции, академик НАМН Украины, Президент Ассоциации кардиологов Украины, директор ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Николаевич Коваленко отметил важную роль этого научно-практического форума в развитии отечественной аритмологии и международного сотрудничества с европейскими коллегами. Ведущий специалист обратил внимание на необходимость дальнейшего изучения роли нарушений ритма в структуре причин смертности от сердечно-сосудистой патологии в нашей стране, оптимизации фармакотерапии аритмий в соответствии с экспертными рекомендациями, развития междисциплинарного сотрудничества с неврологами (около 20% инсультов имеют кардиогенные причины) и врачами других специальностей. В программе конференции этим темам было уделено особое внимание.



Центральным событием первого дня конференции стало совместное заседание Ассоциации аритмологов Украины и Европейской ассоциации ритма сердца (EHRA). В рамках этого заседания выступили профессор Горан Милашинович (медицинский факультет Университета в Белграде, Сербия) и профессор Михаль Чудзик (Медицинский университет в Лодзи, Польша), которые посвятили свои лекции проблеме профилактики внезапной кардиальной смерти (ВКС) у больных с сердечной недостаточностью (СН) и оценке существующих критериев отбора пациентов для имплантации электрических устройств. По данным исследований, каждый четвертый пациент умирает в течение года после постановки диагноза хронической СН (ХСН). Около 45% смертей больных ХСН обусловлено внезапной остановкой кровообращения. Из всех факторов риска ВКС наибольшее прогностическое значение имеет фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Самый высокий риск ВКС согласно данным исследования MADIT имеют пациенты с ишемической кардиомиопатией (после перенесенного инфаркта миокарда – ИМ) и ФВ ЛЖ <35%.



В 2013 г. был опубликован отчет EHRA по использованию имплантируемых электрических устройств у пациентов с СН. Установка имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией (ОМТ) улучшает выживаемость пациентов с СН II-III функционального класса (ФК) по NYHA и дисфункцией ЛЖ. Под ОМТ имеется в виду назначение как минимум бета-блокатора и ингибитора АПФ. Кардиоресинхронизирующие устройства (СРТ) с или без функции дефибрилляции по сравнению с ОМТ улучшают выживаемость при СН III-IV ФК с дисфункцией ЛЖ и широкими комплексами QRS.



ИКД могут быть использованы как для первичной профилактики ВКС у пациентов с низкой ФВ ЛЖ, так и для вторичной профилактики у больных, которые уже перенесли остановку кровообращения и были успешно реанимированы. Если показание к имплантации ИКД для вторичной профилактики не вызывает сомнений, то критерии отбора пациентов для первичной профилактики ВКС

обсуждаются. Критерий низкой ФВ ЛЖ (<35%) остается основным, но недостаточным. Даже в США и странах Западной Европы нет возможности имплантировать устройства каждому больному с дисфункцией ЛЖ. Например, рабочая группа профессора Милашиновича для отбора пациентов в Сербию использует дополнительный критерий – наличие нестойкой желудочковой тахикардии (ЖТ).

Профессор Чудзик отметил, что при отборе пациентов следует руководствоваться не только экспертными рекомендациями, но и клиническим опытом. Практика диктует более узкие показания, чем в рекомендациях. Например, при решении вопроса об имплантации искусственного водителя ритма (ИВР) следует учитывать не только связь симптомов с синусовой брадикардией или эпизодами атриовентрикулярной блокады на ЭКГ, но и время их появления, длительность и значение для функционирования пациента.

Устройства СРТ не только спасают от ВКС путем прерывания эпизодов ЖТ/фибрилляции желудочков (ФЖ), но и препятствуют ремоделированию ЛЖ, повышают ФВ и переносимость нагрузок, то есть улучшают качество жизни пациентов. Однако при установке СРТ по-прежнему существует высокая вероятность не получить ответа на терапию у каждого третьего пациента. Неудачи обусловлены нестабильностью электродов или неадекватным режимом стимуляции. Поэтому продолжается совершенствование этого типа устройств и поиск оптимального расположения электродов для более эффективной синхронизации сокращения желудочков. В то же время, по данным профессора Милашиновича, около 25% пациентов являются «суперответчиками» на СРТ. У них в течение 6 мес после имплантации ФВ восстанавливается на >45%, и они переходят в I ФК.

Новое направление помощи пациентам с СН и узкими комплексами QRS связано с разработкой устройств электростимуляции блуждающего нерва. Пока что этот метод изучается в клинических исследованиях.

Сопредседатель Ассоциации аритмологов Украины, руководитель отдела нарушений ритма сердца и проводимости ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Олег Сергеевич Сычев доложил о состоянии оказания помощи пациентам с нарушениями ритма в Украине. В г. Киеве и областных центрах насчитывается 35 клинических центров, в которых выполняются инвазивные вмешательства для диагностики и лечения аритмий: установка и замена регистраторов ритма, ИВР, ИКД, абляции эктопических очагов возбуждения у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), ЖТ. В 2015 г. всеми центрами выполнено в общей сложности 7013 вмешательств, в том числе первые в Украине 29 абляций ЖТ со сложным субстратом.



К сожалению, вследствие военных действий и экономических проблем не удалось сохранить тенденцию к росту числа имплантированных ИВР. Начиная с 2014 г. наблюдается снижение этого показателя: 4110 в 2015 г. по сравнению с 6535 в 2013 г. Соотношение однокамерных и двухкамерных кардиостимуляторов, имплантированных в Украине в 2015 г., составило 54,6 и 45,4% соответственно. В Европе устанавливается большее количество двухкамерных ИВР, так как большинство аритмий требуют режима стимуляции DDD. Такое несоответствие мировой практике объясняется более высокой стоимостью двухкамерных устройств, которые недоступны большинству украинцев. В ходе интерактивного голосования на вопрос, что является причиной малого количества имплантаций ИВР, большинство слушателей выбрали ответы «высокая стоимость кардиостимуляторов» (74%) и «врачи редко направляют больных на имплантацию» (17%).



В 2015 г. в Украине установлено всего 39 ИКД и 13 кардиоресинхронизирующих устройств с функцией дефибрилляции (СРТ-Д) для предупреждения ВКС у пациентов с тяжелой структурной патологией сердца и хронической СН.

В прошлом году выполнено 2294 процедуры абляции аритмогенных очагов, из них 634 – у пациентов с ФП. Эти показатели также снизились по сравнению с 2013 г.

С 2010 г. усилиями Ассоциации аритмологов Украины начато заполнение страницы нашей страны в «Белой книге» Европейской ассоциации ритма сердца (EHRA White Book). Это европейский регистр инвазивной аритмологии, который дает возможность сравнить количественные показатели и качество оказания специализированной помощи в разных странах. По этим данным Украина все еще очень отстает от ближайших соседей. Например, в Польше устанавливается 297,3 ИКД и СРТ-Д на 1 млн населения, а в Украине – 1,5 на 1 млн населения. Число установленных ИВР – 518,3 на 1 млн населения в Польше и 95 на 1 млн населения в Украине.

В 2014 г. смертность по причине нарушений ритма в Украине (рубрики 144-149 по МКБ) составила 1,309 случая на 100 тыс. населения. В структуре причин смертности 84% приходится на ВКС. С 2012 по 2014 г. наблюдалась тенденция к росту частоты ВКС на 22%.

Из положительных новостей профессор Сычев отметил начало сбора информации из областей для составления листа ожидания пациентов на имплантацию ИВР и ИКД, а также работу над отечественными рекомендациями по имплантации электрических устройств и профилактике ВКС.

Фибрилляция предсердий в аспекте коморбидности

Проблема ФП остается одной из самых актуальных в аритмологии как за рубежом, так и в Украине. Профессор О.С. Сычев посвятил содержательную лекцию вопросам выбора терапии для пациентов с ФП и коморбидностью. В большинстве случаев ФП сочетается с другими заболеваниями, которые влияют на выбор стратегий тромбопрофилактики, контроля ритма или частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также препаратов антиаритмической терапии. Это артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет, хронические заболевания почек, цереброваскулярная патология. Отдельной проблемой является СН, которая может быть как причиной, так и следствием ФП.

На оценке сопутствующей патологии и предрасположенности к кровотечениям основан выбор оральных антикоагулянтов для профилактики инсульта и системной эмболии. У пациентов с нарушенной функцией почек (клиренсом креатинина <30 мл/мин) нельзя применять дабигатран, а следует отдавать предпочтение препаратам с альтернативными путями выведения из организма – ривароксабану, апиксабану. Для апиксабана доказан минимальный риск кровотечений у пациентов старше 75 лет. В случаях развития ФП у пациентов с протезированными клапанами сердца или выраженным митральным стенозом единственным антикоагулянтом, одобренным для тромбопрофилактики, остается варфарин.

Наличие структурной патологии сердца, особенно СН, существенно ограничивает выбор антиаритмических препаратов (ААП) для медикаментозного восстановления синусового ритма и для поддерживающей терапии. При выполнении кардиоверсии у пациента с серьезной структурной патологией сердца альтернативы амиодарону нет. Максимальная суточная доза амиодарона при восстановлении ритма – 1800 мг/сут, из них 1200 мг внутривенно + 600 мг перорально в первые сутки. Вернакалант и ибутилид, рекомендованные ESC, не зарегистрированы в Украине, поэтому для пациентов без структурного заболевания сердца или с патологией средней тяжести альтернативным препаратом для восстановления ритма остается пропафенон.

Для поддерживающей терапии у пациентов без органической патологии сердца, а также с АГ без гипертрофии ЛЖ рекомендуются дронедарон, соталол, пропafenон и флекаинид. Амiodарон остается резервным препаратом. Однако при наличии СН альтернативы Кордарону нет.

Профессор О.С. Сычев охарактеризовал амiodарон как золотой стандарт антиаритмической терапии и напомнил, что в следующем году исполнится 50 лет от начала его применения в клинической практике. В украинском многоцентровом исследовании (О.С. Сычев и соавт., 2009) амiodарон (Кордарон) успешно использовали для восстановления ритма и в дальнейшем в качестве поддерживающей терапии у пациентов с ФП и СН. Особый интерес представляют данные продленного наблюдения. Через 2 года прием амiodарона продолжили 44% больных, а у 56% терапия была необоснованно изменена. В результате у тех пациентов, которые продолжили прием амiodарона, отмечалось максимально эффективное удержание синусового ритма с частотой пароксизмов ФП 18% за 2 года по сравнению с 68% у больных, которым были назначены другие ААП. Ни у одного пациента, продолжившего прием амiodарона, ФП не перешла в постоянную форму, а на фоне приема других ААП это произошло у каждого второго больного.

Также лектор представил результаты недавно опубликованного исследования, в котором трехлетнее наблюдение за 7548 пациентами с ФП показало, что лечение амiodароном ассоциировалось с 1,8-кратным уменьшением частоты инсультов (Wei-ChunChen et al., 2015).

Еще одним особым показанием для назначения амiodарона является синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW), развившийся у пациента с ФП. В данном случае нежелательно применять ни бета-блокаторы, ни дигоксин, ни антагонисты кальция в связи с возможным усилением проводимости по дополнительным путям. Вместе с тем лектор отметил очень высокий риск внезапной аритмической смерти при сочетании ФП с WPW, поэтому терапия амiodароном должна применяться кратковременно, до выполнения катетерной абляции дополнительных путей проведения.

Старший научный сотрудник отдела нарушений ритма сердца и проводимости ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, кандидат медицинских наук Елена Николаевна Романова озвучила принципы рациональной антиаритмической терапии ФП в рамках стратегий контроля ритма и контроля ЧСС.



Согласно европейским рекомендациям у пациентов с пароксизмальной или персистирующей ФП стратегия контроля ритма является приоритетной. Для восстановления синусового ритма в реальной практике чаще применяется медикаментозная кардиоверсия, чем электрическая: по данным исследования RHYTHM-AF, соотношение составляет 69 и 31%. Поэтому важно помнить, какие антиаритмические препараты применяются для кардиоверсии, а каких следует избегать. Европейские эксперты настоятельно рекомендуют не применять с этой целью дигоксин и соталол (уровень доказательств А), а также не начинать восстановление ритма с введения прокаинамида в амбулаторных условиях (уровень доказательств В).

Для конверсии ритма при пароксизме ФП в Украине доступны два инъекционных препарата:

- амiodарон (Кордарон) в дозе 5 мг/кг массы тела на растворе глюкозы внутривенно на протяжении 1 ч, затем в поддерживающей дозе 50 мг/ч;
- пропafenон в дозе 2 мг/кг массы тела внутривенно на протяжении 10 мин.

Также для прерывания пароксизма ФП возможен пероральный прием пропafenона в дозе 450-600 мг. Это так называемая стратегия «таблетка в кармане» – возможность использования пропafenона амбулаторно после обследования и подбора терапии в стационаре.

Выбор ААП основывается на оценке основной патологии. Особенно большое значение имеет СН, которая повышает риск смерти больных с ФП в 2,7-3,4 раза. При выборе терапии ФП на фоне выраженной застойной СН альтернативы амiodарону не существует, и не только потому, что это самый безопасный препарат в аспекте проаритмогенного действия, но и в связи с высокой эффективностью восстановления синусового ритма по сравнению с соталолом и пропafenоном (исследования STAF, SAFE-T).

У пациентов пожилого возраста при невозможности восстановления синусового ритма или при отсутствии симптомов аритмии альтернативной стратегией является контроль ЧСС. Сохранение ЧСС >130 уд/мин в течение 10-15% времени суток может привести к развитию тахикардической кардиомиопатии с тяжелой застойной СН.

Целесообразно начинать терапию с протокола гибкого контроля ЧСС – на уровне <110 уд/мин в состоянии покоя. Жесткий контроль (ЧСС <80 уд/мин в состоянии покоя и <110 уд/мин при умеренных физических нагрузках) рекомендовано использовать, если симптомы

персистируют или если развивается тахикардиомиопатия, несмотря на осуществляемый гибкий контроль ЧСС. Для оценки безопасности жесткого контроля частоты рекомендуется проведение нагрузочных проб и холтеровское мониторирование ЭКГ.

Что касается выбора препаратов для снижения ЧСС, то в качестве терапии первой линии у пациентов с СН и низкой ФВ ЛЖ рекомендованы бета-блокаторы. При недостаточной эффективности возможно присоединение дигоксина. Однако у гемодинамически нестабильных пациентов с острой СН и низкой ФВ ЛЖ амiodарон рекомендован как начальная терапия.

При использовании амiodарона в качестве поддерживающей терапии возможны нарушения функции щитовидной железы в связи с гормоноподобной структурой препарата, поэтому необходимо через 3 мес от начала терапии, а также каждые 6 мес (если пациент находится на длительной терапии) контролировать уровень тиреотропного гормона.

Желудочковые тахикардии и профилактика внезапной кардиальной смерти

ЖТ и ФЖ являются самыми частыми причинами ВКС. В одной из лекций профессор О.С. Сычев напомнил аудитории, какие группы пациентов имеют самый высокий риск ВКС согласно данным зарубежных регистров. У пациентов, которые уже перенесли внегоспитальную остановку сердца, риск ВКС в течение года составляет 25%, а у пациентов после ИМ, с низкой ФВ ЛЖ и желудочковой тахикардией этот риск составляет 33%. «Если мы не поможем этим больным выжить в течение первого года, то через три года уже некого будет спасать», – констатировал лектор.

Знаковым событием 2015 года стал выход обновленных рекомендаций Европейского общества кардиологов (2015) по профилактике ВКС и ведению пациентов с желудочковыми нарушениями ритма. Комментируя разделы документа, профессор О.С. Сычев отметил ренессанс амiodарона. Амiodарон должен назначаться пациентам с частой симптомной желудочковой экстрасистолией и пробежками нестойкой ЖТ. Эксперты сходятся во мнении, что частыми следует считать 20-25% экстрасистол за сутки по данным холтеровского мониторинга.

При наличии дисфункции ЛЖ и повторных эпизодов стойкой симптомной монотормальной ЖТ терапия амiodароном должна быть рассмотрена для профилактики ЖТ у пациентов с или без ИКД.

Возрождение интереса к амiodарону связано с результатами метаанализа 13 исследований, в котором у 6553 пациентов, получавших амiodарон, было подтверждено статистически значимое уменьшение частоты внезапной аритмической смерти после перенесенного ИМ и при наличии СН (Amiodarone Trials Meta-Analysis, 1997).

В рамках профилактики ВКС у больных с аритмогенной дисплазией ЛЖ бета-блокаторы, титруемые до максимально переносимых доз, рекомендованы в качестве терапии первой линии для уменьшения выраженности симптомов у пациентов с частой желудочковой экстрасистолией и нестойкой ЖТ. Назначение амiodарона следует рассмотреть у пациентов, которые не переносят или имеют противопоказания к приему бета-блокаторов.



Изменилось мнение экспертов относительно возможности сочетанного применения бета-блокаторов и амiodарона, что ранее считалось нежелательным. Ретроспективный анализ результатов двух исследований – EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) и SAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial) – показал, что добавление бета-блокатора к терапии амiodароном приводит к достоверному дополнительному снижению риска аритмической смерти в 2,2 раза, кардиальной смерти – в 1,8 раза, общей смертности – в 1,4 раза. Выраженность этих эффектов нарастала пропорционально ЧСС на момент начала терапии.

Отдельный раздел рекомендаций посвящен ведению пациентов с ЖТ/ФЖ, которые вызваны электрической нестабильностью миокарда при остром коронарном синдроме (ОКС) или после реперфузионной терапии. Неотложная электрическая кардиоверсия или дефибриляция рекомендованы для пациентов со стойкой ЖТ или ФЖ. Внутривенное введение бета-блокаторов

или амiodарона может применяться для купирования полиморфной ЖТ.

У пациентов со стойкой ЖТ и дисфункцией ЛЖ, а также у больных, которые были успешно реанимированы после остановки сердца, самый высокий класс рекомендаций и уровень доказательств в профилактике ВКС имеет установка ИКД. Терапия амiodароном может быть назначена для вторичной профилактики ВКС, если аппаратный метод контроля ритма недоступен или его применение невозможно в связи с конкурирующими медицинскими причинами. «К сожалению, в Украине таких больных много, и правильное назначение Кордарона – это тот резерв, который мы должны использовать», – подчеркнул профессор О.С. Сычев. Кроме того, комбинация амiodарона и бета-блокаторов является оптимальной для уменьшения частоты шоковых разрядов ИКД.

Ведущий научный сотрудник отдела реанимации и интенсивной терапии ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук Олег Игоревич Иркин напомнил алгоритмы сердечно-



легочной реанимации (СЛР), принятые в обновленных европейских и американских рекомендациях 2015 года. Принципы СЛР на догоспитальном этапе не изменились. Неотложные действия при остановке кровообращения включают непрямой массаж сердца с частотой компрессий 100-120/мин, прерываемый до прибытия бригады скорой помощи только для искусственных вдохов (не более чем на 10 с) или проведения электрической дефибрилляции (5 с), если автоматический дефибриллятор присутствует в месте оказания помощи. Соотношение компрессий и вдохов – 30:2. Если человек, который оказывает помощь, не умеет выполнять искусственную вентиляцию легких, следует производить только компрессии грудной клетки. Этот способ, по данным исследований, обеспечивает такую же вероятность успешной реанимации, как и традиционный – компрессии + дыхание (D.J. DeNoon, 2007).

Действия службы неотложной медицинской помощи – пассивная инсуффляция кислорода (высокоскоростной поток 10-15 л/мин), обеспечение внутривенного доступа и максимально быстрое введение адреналина любым способом. При этом продолжается непрямой массаж сердца. Время – критический фактор при проведении СЛР. Шансы на выживание уменьшаются на 10% каждую минуту. Частой причиной остановки кровообращения является ФЖ. Дефибрилляция, выполненная в первые 305 с, повышает выживаемость на 50-70%. Из медикаментозных стимуляторов сердечной деятельности рекомендован адреналин по 1 мг каждые 3-5 мин. Вазопрессин исключен из рекомендаций для упрощения алгоритма, так как адреналин и вазопрессин обеспечивают одинаковые результаты. Не следует использовать для поддержки кровообращения атропин, нитроглицерин и эуфиллин.

У пациентов с внегоспитальной ФЖ, резистентной к дефибрилляции, антиаритмическим препаратом выбора в алгоритме СЛР является амiodарон, вводимый внутривенно в дозе 5 мг/кг массы тела. В исследованиях ARREST и ALIVE подтверждена эффективность амiodарона, выраженная в более высоких процентах выживаемости пациентов по сравнению с группой контроля или введением лидокаина.

Из солевых растворов для медикаментозной поддержки СЛР можно использовать калий только при доказанной гипокалиемии и магний при ЖТ «torsades de pointes».

В исследовании TROICA, завершеном в 2007 г., фибринолитическая терапия тканевым активатором плазминогена не влияла на результаты реанимации при ВКС. Тем не менее ревазкуляризация показана при возможной связи остановки кровообращения с тромботической окклюзией сосуда – коронарной артерии при ОКС или легочной артерии при тромбозе легочной артерии.

СЛР следует проводить так долго, сколько на ЭКГ наблюдается ФЖ, так как при ФЖ сохраняется минимальная метаболизм в миокарде, что обеспечивает потенциальную возможность восстановления самостоятельного кровообращения.

В случае остановки кровообращения по механизму электромеханической диссоциации/асистолии и при отсутствии потенциально обратимой причины (согласно алгоритму «4 Г-4 Т») СЛР проводят в течение 30 мин, а при ее неэффективности прекращают.

4 Г: гипоксия, гиповолемия, гиперкалиемия, гипотермия.
4 Т: напряженный пневмоторакс, тампонада сердца, тромбоз (легочной, коронарной артерии), интоксикация (передозировка лекарств).

Также в новых рекомендациях обращается внимание на возможность ультразвукового исследования во время остановки кровообращения (как только это станет возможным на фоне проводимых реанимационных действий) для определения обратимых причин остановки сердца.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

ЖИТТЯ ТРИВАЄ

СПІРОНОЛАКТОН
САНДОЗ®
ПРИЛАМІД
ПЕРИНДОПРИЛ
САНДОЗ®



70 - РОКИ



2015 РІК

КОМПАНІЯ «САНДОЗ»

СВІТОВИЙ ЛІДЕР З ВИРОБНИЦТВА ГЕНЕРИКІВ¹



Продукція компанії «САНДОЗ» доступна у більш ніж 160 країнах світу¹

КОРОТКІ ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ КАРДІОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ КОМПАНІЇ «САНДОЗ»

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ НЕБІВОЛОЛ САНДОЗ®

Діюча речовина: 1 таблетка містить небіволулу 5 мг у формі небіволулу гідрохлориду. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Код АТС С07А В12. **Показання.** Есенціальна артеріальна гіпертензія. Хронічна серцева недостатність у якості доповнення до стандартних методів лікування у хворих літнього віку 70 років.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ БІСОПРОЛОЛ САНДОЗ®

Діюча речовина: 1 таблетка містить 5 мг або 10 мг бісопрололу фумарату. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Код АТС С07А В07. **Показання.** Артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця (ІХС) (стенокардія), хронічна серцева недостатність (ХСН) із систолічною дисфункцією лівого шлуночка у комбінації з інгібіторами АПФ, діуретиками, у разі необхідності – серцевими глікозидами.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ СПІРОНОЛАКТОН САНДОЗ®

Діюча речовина: 1 таблетка містить 50 мг або 100 мг спіронолактону. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Код АТС С03Д А01. **Показання.** Застійна серцева недостатність у пацієнтів, які не відповідають на лікування іншими діуретиками, або у разі необхідності потенціювання їх ефектів; есенціальна артеріальна гіпертензія, головним чином у разі гіпокаліємії (зазвичай у комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами); цироз печінки, що супроводжується набряками та/або асцитом; первинний гіперальдостеронізм; набряки, зумовлені

нефротичним синдромом; гіпокаліємія, у разі неможливості отримання іншої терапії; препарат застосовують для профілактики гіпокаліємії у пацієнтів, які отримують серцеві глікозиди, у разі якщо інші підходи розглядаються як недоцільні або невідповідні.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ: ПРИЛАМІД

Діючі речовини: 1 таблетка містить 2 мг периндоприлу терт-бутиламину, що еквівалентно 1,669 мг периндоприлу, та 0,625 мг індапаміду або 4 мг периндоприлу терт-бутиламину, що еквівалентно 3,338 мг периндоприлу, та 1,25 мг індапаміду. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Код АТС С09В А04. **Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПЕРИНДОПРИЛ САНДОЗ®

Діюча речовина: 1 таблетка містить 2, 4, або 8 мг периндоприлу терт-бутиламину. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Інгібітори АПФ монокомпонентні. Периндоприл. Код АТС С09А А04. **Показання.** Артеріальна гіпертензія. Серцева недостатність. Зниження ризику небажаних явищ з боку серця у пацієнтів зі стабільною ІХС, які мають в анамнезі інфаркт міокарда та/або ревазуляризацію. Попередження повторного інсульту у хворих з цереброваскулярними захворюваннями.

Препарати мають протипоказання для медичного застосування та можуть викликати побічні реакції. Для ознайомлення див. повну інструкцію до медичного застосування препаратів.

Діти. Дітям не застосовують. **Категорія відпуску.** За рецептом.

РП № UA/12448/01/01, UA/4401/01/01, UA/12448/01/02, UA/11299/01/01, UA/11299/01/02, UA/11299/01/03, UA/14227/01/01, UA/14227/01/02, UA/14225/01/01, UA/14225/01/02, UA/14387/01/01, UA/14387/01/02 та 14387/01/03 видане МОЗ України на 5 років.

Коротка інструкція укладена відповідно до інструкції для медичного застосування препарату.

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

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 3-71-КРД-РЕЦ-0216

¹ www.sandoz.com.ua

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

Редакційна колегія

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

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

Table with 3 columns: Position, Name, Contact Info. Includes General Director (Igor Ivanchenko), Marketing Director (Lyudmila Zhdanova), and various editorial and technical roles.

Advertisement for Ranexa (ranolazine) for the treatment of stable angina. Features a heart diagram, the Ranexa logo, and text describing it as an innovative anti-anginal drug that reduces the frequency of attacks, increases tolerance to physical load, and does not affect hemodynamics.

Advertisement for Deksalgin (dexketoprofen trometamol) for the symptomatic treatment of acute pain. Features a box of Deksalgin, a syringe, and text highlighting its fast and effective action.

Лечение и профилактика фибрилляции предсердий: Возможности терапии «против течения»

По материалам VI Научно-практической конференции Ассоциации аритмологов Украины (19-20 мая 2016 года, г. Киев)

Upstream-терапия (от англ. upstream – против течения) – это профилактика развития и рецидивирования фибрилляции предсердий (ФП) путем назначения препаратов, действие которых направлено на предупреждение или замедление ремоделирования миокарда вследствие артериальной гипертензии (АГ), сердечной недостаточности (СН), процессов воспаления и фиброза. Иными словами, это терапия против течения заболеваний, вызывающих морфологические и электрофизиологические изменения, которые становятся субстратом развития и прогрессирования ФП. Возможности upstream-терапии активно обсуждались ведущими украинскими специалистами в формате лекций и мастер-классов.

Основные принципы upstream-терапии озвучил в своем докладе сопредседатель Ассоциации аритмологов Украины, руководитель отдела нарушений ритма сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Олег Сергеевич Сычев.



Патогенетически обоснованная терапия и профилактика ФП включает назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), антагонистов альдостерона, статинов и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) – препаратов, которые не являются антиаритмическими по своему действию, но влияют на различные механизмы развития и поддержания аритмии при структурных заболеваниях сердца (рис. 1).

пациентам с пароксизмальной и рецидивирующей ФП, которые получают антиаритмическую терапию, если для их применения есть другие показания, например, АГ.

ИАПФ никогда не рассматривались как антиаритмические препараты, но на фоне их приема отмечается значительное снижение риска развития новых случаев ФП у пациентов с сердечно-сосудистой патологией – АГ, ишемической болезнью сердца (ИБС), СН. Также доказано, что ИАПФ, назначенные пациентам с ФП после кардиоверсии, оказывают эффект вторичной профилактики – достоверно сокращают частоту рецидивов аритмии на 45%, по данным метаанализа (M.P. Schneider et al., 2010). Кроме того, ИАПФ снижают риск внезапной аритмической смерти по причине желудочковых нарушений ритма, что положительно отражается на выживаемости больных. Этот эффект считается классовым, он обнаружен у различных ИАПФ. Одним из наиболее изученных является периндоприл, который обеспечивал эффективный контроль АД в исследовании ASCOT, улучшал прогноз у пациентов с ИБС в исследовании

достигнуто снижение офисного систолического артериального давления (САД) в среднем на 32 мм рт. ст. от исходного, диастолического АД (ДАД) – на 26 мм рт. ст.

Электрофизиологическое ремоделирование миокарда при ФП связано с изменением формы потенциала действия: он теряет плато и приобретает треугольную форму, в результате чего повышается возбудимость кардиомиоцитов. Препараты, задерживающие калий в клетке, восстанавливают плато потенциала действия

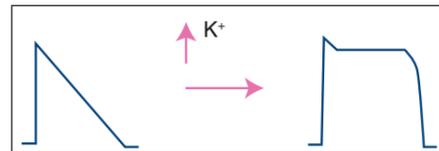


Рис. 2. Задержка калия в клетке восстанавливает плато потенциала действия и нормальную возбудимость миокарда

и нормальную возбудимость миокарда (рис. 2).

Таковыми средствами являются калийсберегающие диуретики или антагонисты альдостерона. Спиринолактон* – конкурентный антагонист альдостерона. Удобство этого препарата заключается в том, что таблетку 50 мг можно делить пополам, и это позволяет титровать дозу, начиная с 25 мг.

Еще один хорошо знакомый класс препаратов, в отношении которых доказано опосредованное влияние на механизмы аритмогенеза, – это статины. В исследовании AVID у пациентов с ИБС, которые принимали статины, достоверно реже регистрировали эпизоды желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков по сравнению с группой контроля (22 и 57% соответственно; $p=0,003$), причем этот результат не зависел от эффекта снижения уровня холестерина.

Существует теория относительно влияния статинов на ионные каналы клеточной мембраны кардиомиоцитов через модуляцию обмена жирных кислот. За счет этого достигается гиперполяризация мембраны и подавление патологической возбудимости и проводимости желудочков. Одним из самых мощных препаратов данного класса на сегодняшний день является розувастатин**.

Применение перечисленных препаратов для upstream-терапии ФП идеально вписывается в концепцию снижения общего сердечно-сосудистого риска, связанного с гиперактивацией ренин-ангиотензиновой системы (РАС), эндотелиальной дисфункцией и атеросклерозом.



Старший научный сотрудник отдела нарушений ритма сердца и проводимости ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, кандидат медицинских наук Таисия Вячеславовна Гетьман прокомментировала порядок назначения upstream-терапии пациенту с ФП на клиническом примере.

Мужчина, 81 год. Пароксизм ФП длительностью около 6 нед. Пациент не ощущает аритмию, она была выявлена случайно при очередном осмотре. СН с ФВ ЛЖ 42%. АД – 150/90 мм рт. ст. Клиренс креатинина – 60,3 мл/мин. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 75-88 уд/мин.

В истории болезни пациента – АГ, стабильная стенокардия напряжения, перенесенный инфаркт миокарда. В настоящее время принимает ацетилсалициловую кислоту (АСК) 75 мг/сут и эналаприл по 5 мг 2 раза в сутки. При выборе дальнейшей тактики ведения пациента возникают следующие вопросы:

- восстанавливать или не восстанавливать синусовый ритм?
- нужна ли коррекция АД?
- нужно ли назначить оральные антикоагулянты, и какой при этом риск кровотечений?

Ответы заложены в европейских рекомендациях по ведению пациентов с ФП (2010), АГ (2013) и других рекомендательных документах. Поскольку симптомы ФП в нашем случае отсутствуют, пациент соответствует классу I по классификации Европейской ассоциации ритма сердца (EHRA). Контроль ЧСС должен быть начальным подходом к ведению больных пожилого возраста с ФП и невыраженной симптоматикой (1 балл по EHRA). Контроль ритма рекомендован при наличии симптоматики ФП (≥ 2 баллов по EHRA), несмотря на адекватный контроль ЧСС. Следовательно, для нашего пациента выбираем стратегию контроля ЧСС. Следующий вопрос – что с этой целью назначить?

Для снижения ЧСС у пациентов с СН и низкой ФВ ЛЖ, что имеет место в нашем случае, в качестве первой линии терапии рекомендованы β -блокаторы. Если монотерапия не обеспечивает достаточного контроля ЧСС, необходимо добавить к β -блокатору дигоксин. Под контролем ЧСС следует понимать снижение ЧСС до <110 уд/мин в состоянии покоя (гибкий контроль) или до <80 уд/мин в состоянии покоя и <110 уд/мин при умеренных физических нагрузках (жесткий контроль). Оба подхода в рекомендациях Европейского общества кардиологов имеют одинаковый уровень доказательств. Дискуссии по этому вопросу продолжаются. В пользу жесткого контроля свидетельствуют данные исследований о повышении общей смертности среди мужчин с АГ пропорционально величине ЧСС.

Следующий вопрос – как поступить в отношении уровня АД? Для лечения АГ у пациентов со стабильной стенокардией препаратами первой линии являются β -блокаторы и антагонисты кальция длительного действия. Также рекомендовано присоединять ИАПФ к β -блокатору у большинства пациентов с установленным диагнозом ИБС. Приоритетными ИАПФ для пациентов с ИБС являются периндоприл и рамиприл.

β -Блокаторы не только оказывают антиишемическое действие, но и обладают антиаритмическим потенциалом за счет угнетения проводимости и автоматизма. Кроме того, в контексте upstream-терапии β -блокаторы выступают в качестве мощных ингибиторов РАС, блокируя β_1 -рецепторы в юкстагломерулярном аппарате почек. Это вызывает гипотензивный эффект и угнетение образования ангиотензина II, который играет важную роль в прогрессировании сердечно-сосудистой патологии.

До каких цифр необходимо снижать АД? Ответ находим в европейских рекомендациях по лечению АГ (2013). У лиц старше 80 лет с исходным САД ≥ 160 мм рт. ст. рекомендуется снижать этот показатель до 150-140 мм рт. ст. при условии, что они находятся в хорошем физическом и психическом состоянии. Целевое ДАД <90 мм рт. ст.

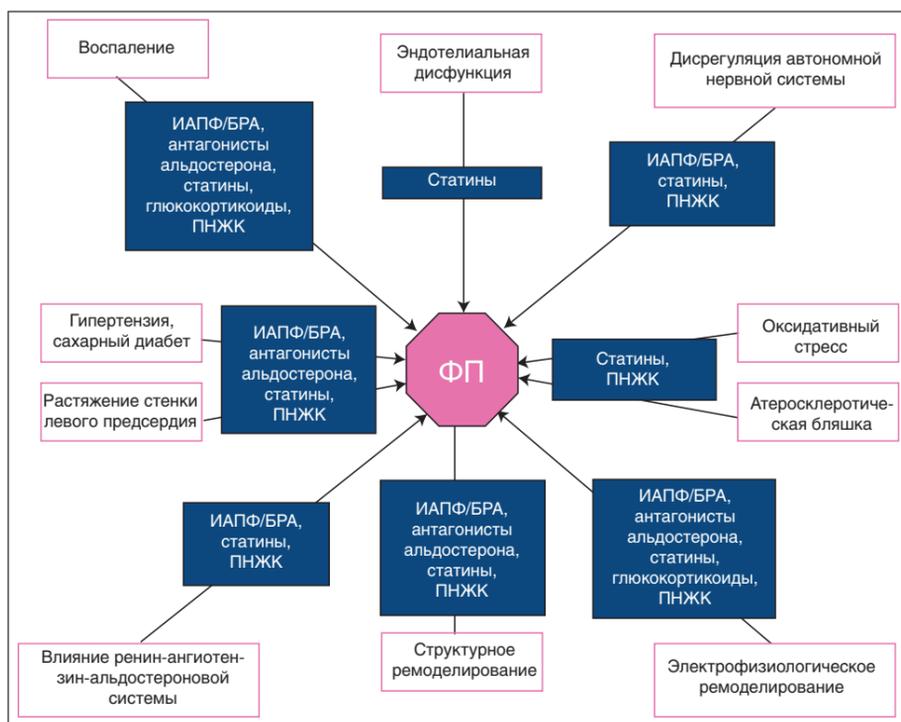


Рис. 1. Концепция upstream-терапии ФП

В европейских рекомендациях 2010 года по лечению и профилактике ФП upstream-терапия представлена в контексте первичной и вторичной профилактики. Для предотвращения новых случаев ФП у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) или СН со сниженной фракцией выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) рекомендуются ИАПФ и БРА. Также доказан профилактический эффект статинов у больных, перенесших операцию коронарного шунтирования или ее комбинацию с вмешательствами на клапанах сердца.

В качестве вторичной профилактики ИАПФ и БРА рекомендуется назначать

EUROPA, снижал частоту инсультов в исследовании PROGRESS, оказывал влияние на ремоделирование миокарда и течение СН. В исследовании PREMIER терапия периндоприлом (2-8 мг/сут) и индапамидом (0,625-2,5 мг/сут) достоверно эффективнее уменьшала альбуминурию по сравнению с эналаприлом. А известно, что протеинурия и нарушение функции почек ассоциируются с худшим прогнозом у пациентов с АГ, повышают риск развития инсульта и тромбоэмболий. Высокая антигипертензивная эффективность препарата периндоприл (Периндоприл Сандоз) подтверждена нами в 12-недельном исследовании:

* В Украине зарегистрирован генерический препарат Спиринолактон Сандоз.

** В Украине зарегистрирован генерический препарат Розувастатин Сандоз.

рекомендуется всегда, кроме пациентов с сахарным диабетом, которым рекомендован показатель <85 мм рт. ст. Однако значение 80–85 мм рт. ст. должно быть рассмотрено, если такой уровень безопасен и хорошо переносится.

Подбирая лечение нашему пациенту, нельзя игнорировать его преклонный возраст. Стратегии лечения АГ пациентов старшей возрастной группы изучались в исследовании HUYET (средний возраст участников – 83 года). В этом исследовании терапия комбинацией периндоприл + индапамид в течение 4 лет снижала общую смертность на 30%, частоту фатальных и нефатальных инсультов – на 21%, инсультов, которые привели к смерти, – на 39%, частоту случаев развития СН – на 64%.

Следующий вопрос – какую антикоагулянтную терапию назначить нашему пациенту для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии? Прежде всего, оцениваем риск развития инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc. У пациента имеет место АГ, ИБС, перенесенный инфаркт миокарда, возраст старше 75 лет. Суммарно это 5 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, что означает высокий риск развития инсульта. Риск кровотечений по шкале HAS-BLED составляет 2 балла, он обусловлен наличием АГ и преклонным возрастом. Это относительно низкий риск, однако следует помнить о том, что именно у пациентов старше 80 лет в ходе исследований отмечался повышенный риск кровотечений в первый год приема варфарина (E.M. Hylek et al., 2007). Более безопасной альтернативой может быть назначение новых оральных антикоагулянтов, но не всегда наши пациенты могут позволить себе такую терапию. Если пациент по каким-либо причинам (кроме высокого риска кровотечений) не может или отказывается принимать антикоагулянты, следует назначить антиагрегантную терапию АСК 75–100 мг/сут +

клопидогрель 75 мг/сут (при невысоком риске кровотечений) или, что менее эффективно, – только АСК в дозе 75–325 мг/сут.

Таким образом, тщательная оценка индивидуальных факторов риска с учетом экспертных рекомендаций позволяет подобрать терапию основного заболевания, которая одновременно защищает пациента от прогрессирования ФП и связанных с аритмией осложнений.

Старший научный сотрудник отдела нарушений ритма сердца и проводимости НИЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, кандидат медицинских наук Елена Николаевна Романова



представила еще один пример подбора оптимальной терапии основного заболевания для пациента с ФП и перенесенным инсультом в анамнезе. Клинический случай хорошо демонстрирует, что пациента высокого риска может ничего не беспокоить. Мужчина 46 лет, рост 170 см, вес 102 кг, окружность талии 109 см. Курит. Жалоб не предъявляет. При прохождении профосмотра АД 150/100 мм рт. ст. Семейный анамнез: отец умер в 53 года от инсульта, мать умерла в 69 лет от инфаркта.

Уровень общего холестерина – 6,2 ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности – 4,2 ммоль/л, холестерина липопротеидов высокой плотности – 0,8 ммоль/л, триглицеридов – 2,1 ммоль/л. Глюкоза натощак – 5,1 ммоль/л, после нагрузочной пробы – 8,9 ммоль/л. Клиренс креатинина – 43 мл/мин.

По данным эхокардиографии: левое предсердие – 4,4 см, конечно-диастолический размер ЛЖ – 5,3 см, толщина межжелудочковой перегородки – 1,3 см, ФВ ЛЖ – 65%.

При более подробном опросе пациент сообщает о редких приступах сердцебиения (1–2 за 3–5 мес), которые раньше проходили спонтанно, но в последнее время участились и стали более длительными. Один из приступов стал причиной вызова бригады скорой помощи. На ЭКГ была зафиксирована ФП. После успешной медикаментозной кардиоверсии пропранололом пациент самостоятельно принимал пропранолол для купирования повторных приступов (стратегия «таблетка в кармане»). Через год приступы участились до 2–3 раз в месяц, длительностью до 2 суток. Пациент перенес ишемический инсульт после восстановления ритма.

Наличие неконтролируемой АГ (в истории болезни с 38 лет) с признаками поражения органов мишеней (гипертензивное сердце) диктует необходимость лечения основного заболевания для профилактики ремоделирования сердца, которое является причиной прогрессирования аритмии. С этой целью целесообразно назначить ИАПФ и бета-блокатор. ИАПФ не являются антиаритмическими средствами по своему основному эффекту, но оказывают мощное влияние на субстрат развития ФП посредством изменения внутрисердечной гемодинамики, обмена электролитов, снижая уровень симпатического влияния и повышая эктопическую активность в миокарде.

Важно, что у пациента снижен клиренс креатинина. Нарушение функции почек и ФП – опасный дуэт: снижение клиренса креатинина на 10 мл/мин повышает риск развития инсульта на 12%. В связи с этим еще в 2012 г. было предложено добавлять 2 балла к оценке по шкале CHADS₂, если у пациента клиренс креатинина <60 мл/мин (J. Piccini et al., 2012). Для пациентов с нарушенной функцией почек предпочтительным ИАПФ является периндоприл в связи с доказанным эффектом уменьшения альбуминурии (исследование PREMIER).

Оценка риска развития инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc у нашего пациента составляет 3 балла (перенесенный инсульт в анамнезе – 2 балла, АГ – 1 балл). Оценка риска кровотечений по шкале HAS-BLED – 2 балла (нарушение функции почек – 1 балл, перенесенный инсульт в анамнезе – 1 балл). Если по шкале CHA₂DS₂-VASc балл начисляется при наличии диагноза АГ, то по шкале HAS-BLED гипертензию можно уже не учитывать, поскольку уровень САД на фоне адекватно подобранной гипотензивной терапии не достигает 160 мм рт. ст. В этом заключается реальная возможность снизить риски путем подбора оптимальной терапии основного заболевания.

Выбор бета-блокатора основывается на профиле связывания с рецепторами и гидрофильности. В данном случае относительно молодому пациенту для сохранения эректильной функции целесообразно назначить небиволол или бисопролол. Небиволол – препарат с двумя механизмами вазодилатации (эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой). Бисопролол – высокоселективный блокатор β-1 типа рецепторов.

Нарушенная толерантность к глюкозе, которая имеется у нашего пациента, связана с риском развития в будущем сахарного диабета 2 типа и диктует выбор бета-блокатора с максимальной метаболической нейтральностью. Оптимальным выбором является бисопролол – кардиоселективный препарат с амфифильными свойствами молекулы (растворяется как в воде, так и в липидах), который не метаболизируется при первом прохождении через печень и отличается двойным путем выведения.

После перенесенного ишемического инсульта у данного пациента следует возобновить антикоагулянтную терапию для профилактики повторных кардиоэмболических событий.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

1-80-КРД-РЕЦ-0616



• Дайджест

Снижение веса предотвращает прогрессирование фибрилляции предсердий

В рамках ежегодной научной сессии Общества ритма сердца (4–7 мая, г. Сан-Франциско, США) были оглашены результаты австралийского исследования REVERSE-AF, согласно которым агрессивная стратегия контроля массы тела и факторов риска достоверно замедляет переход от пароксизмальной к постоянной фибрилляции предсердий (ФП) и даже может приводить к обратному развитию аритмии.

В исследовании REVERSE-AF изучалось влияние ожирения и потери веса на течение ФП у 355 пациентов с индексом массы тела (ИМТ) >27 кг/м². Всем им предлагалось участие в программе контроля факторов риска, включая снижение массы тела путем физических тренировок. Результаты оценивались через год, динамику ФП контролировали с помощью метода 7-дневного холтеровского мониторинга электрокардиограммы.

Только у 3% пациентов с потерей >10% массы тела (группа 1) пароксизмальная ФП перешла в постоянную. Прогрессирование ФП отмечалось у 32% пациентов, которые похудели на 3–9% (группа 2), и у 48% участников, чьи достижения в борьбе с ожирением были еще скромнее – меньше 3% массы тела (группа 3; межгрупповые различия достоверны; p<0,001). В то же время обратное развитие ФП – от персистирующей к пароксизмальной – наблюдали у 36% пациентов с потерей >10% массы тела по сравнению с 17 и 1% в группах 2 и 3 соответственно (p<0,001).

Снижение ИМТ на одну единицу ассоциировалось с 54% замедлением прогрессирования ФП от пароксизмальной до постоянной и с 71% вероятностью обратного процесса. Кроме того, нормализация массы тела была сопряжена с меньшей потребностью в абляции субстратов ФП: соответствующая процедура за время исследования была выполнена у 54% пациентов группы 1, 78% пациентов группы 2 и 87% участников группы 3 (p=0,03). Вместе с тем динамика массы тела не влияла на вероятность выполнения абляции атриоventрикулярного узла (p=0,9) или имплантации искусственного водителя ритма (p=0,08).

Следует отметить, что по исходным показателям ИМТ участники исследования соответствовали критериям ожирения (от 32,7 в группе 2 до 33,6 в группе 1) и их анамнез был весьма отягощен наличием дополнительных факторов риска:

80% пациентов имели артериальную гипертензию, каждый третий – сахарный диабет, каждый второй – дислипидемию. Средний возраст составил 65 лет в группе 1, 63 года – в группе 2 и 61 год – в группе 3.

В предыдущих исследованиях, также выполненных в Австралии за последний год (LEGACY и CARDIO-FIT), установлено положительное влияние нормализации массы тела и изменения образа жизни на симптомы ФП. Результаты исследования REVERSE-AF подтверждают важную роль ожирения как терапевтической мишени и впервые указывают на потенциальную возможность обратимости развития ФП путем контроля факторов риска.

Middeldorp M.E., Pathak R.V., Mehta A. et al. Heart Rhythm Society 2016 Scientific Sessions; May 6, 2016; San Francisco, CA. Abstract AB21-05

Падения и серьезные травмы в пожилом возрасте могут быть связаны с изменениями режима антигипертензивной терапии

По данным ретроспективного анализа американских исследователей, в течение двух недель после начала приема нового антигипертензивного препарата, добавления второго компонента терапии или повышения дозы ранее назначенного лекарственного средства сохраняется повышенный риск падений и травмирования у пациентов пожилого возраста.

Падения – серьезная проблема в пожилом возрасте. Они могут быть обусловлены побочными эффектами препаратов, такими как ортостатическая гипотензия, нарушение баланса и походки, головокружение и нарушения электролитного гомеостаза. Проведенные исследования гипотензивных препаратов не дают ответа на вопрос о том, влияют ли перечисленные эффекты на риск падений и травм. В них изучали частоту побочных реакций, но не связь падений с назначениями медикаментозной терапии. Результаты недавно опубликованного ретроспективного исследования восполняют этот пробел в знаниях.

Анализировались данные более 90 тыс. пользователей программы социального медицинского страхования Medicare в возрасте 65 лет и старше, которые получили серьезные травмы в результате падений (черепно-мозговые

травмы, вывихи бедра, колена, челюсти, переломы лицевого черепа, таза, бедра) с июля 2007 г. по январь 2013 г. Эти данные сопоставлялись с информацией о назначении или изменении антигипертензивной терапии в периоды, близкие к травме.

Было обнаружено, что 272 пациента, которые начинали антигипертензивную терапию, 1508 больных, которым врачи усиливали терапию вторым препаратом, и 3113 пациентов, которым повышали дозу, были травмированы в результате падений в течение первых 15 дней после соответствующих назначений. На протяжении последующих 90 дней полученные травмы стали фатальными для 14, 15,6 и 14,6% пациентов соответственно. В ходе статистического анализа было установлено, что вероятность травматичного падения составляет до 36% в первые 15 дней после начала антигипертензивной терапии (отношение рисков 1,36; 95% доверительный интервал 1,19–1,55). Присоединение гипотензивного препарата другого класса повышает риск на 16% (ОР 1,16; 95% ДИ 1,10–1,23), а повышение дозы – на 13% (ОР 1,13; 95% ДИ 1,08–1,18). По прошествии двух недель после изменений режима терапии риск снижался.

Поскольку исследование было ретроспективным, нельзя утверждать, что начало или усиление антигипертензивной терапии является непосредственной причиной падений и травм. Полученные результаты указывают лишь на наличие связи между двумя событиями. Авторы исследования призывают более тщательно наблюдать пожилых пациентов в течение первых двух недель после изменений терапии. Возможно, в этот опасный период следует назначить дополнительные визиты для того, чтобы убедиться в хорошей переносимости препаратов. Это также является поводом обратить внимание на функциональный статус пожилого пациента и на социальные факторы, которые могут усиливать риск падений и травм (например, проживание в одиночку), при принятии решений о начале антигипертензивной терапии, назначении дополнительных препаратов или повышении дозы.

Shimbo D., Bowling C.E., Levitan E.B. et al. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2016; DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002524.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

Рефрактерная стенокардия: пути преодоления. Клинический случай эффективного применения ранолозина

Резистентность к лечению различных хронических заболеваний в кардиологии часто описывается в литературе и встречается в практике врача-кардиолога. При недостижении эффекта антигипертензивной терапии у пациента с артериальной гипертензией (АГ) в оценочных критериях резистентности существует четкий объективный показатель систолического и/или диастолического артериального давления, который является ключевым моментом в определении понятия резистентности. У лиц со стабильной стенокардией оценка ответа на проводимое лечение имеет несравненно большую долю субъективизма, так как симптомы оцениваются самим пациентом.

Великий немецкий философ Э. Кант вполне справедливо утверждал, что область знания настолько является наукой, насколько в ней содержится математики. Если признаки ишемии на электрокардиографии (ЭКГ), нагрузочные тесты и визуализирующие методики помогают верифицировать эффективность проводимой терапии в клинических исследованиях или условиях стационарного лечения, то в условиях ежедневного амбулаторного приема кардиолога ответ на антиангинальную терапию в большей мере основывается на оценке жалоб пациента, а тяжесть стенокардии косвенно оценивается по продолжительности приступов и потребности в использовании сублингвальных форм нитропрепаратов.

Более 10 лет назад в отчете экспертной группы Европейского общества кардиологов (ЕОК) по изучению проблемы рефрактерной стенокардии под руководством С. Mannheimег прозвучало определение рефрактерной стенокардии, вошедшее практически без изменений в Рекомендации по лечению стабильной стенокардии 2013 года: рефрактерная стенокардия – это хроническое состояние, вызванное клинически подтвержденной рекуррентной ишемией миокарда при наличии поражения коронарных сосудов, которая адекватно не контролируется комбинированной медикаментозной терапией, ангиопластикой или аортокоронарным шунтированием (АКШ) [1].

За сухими цифрами статистики расходов на диагностику и лечение пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) с рефрактерностью к терапии скрываются огромные материальные затраты, которые тяжким грузом ложатся на систему здравоохранения. В Великобритании только прямые расходы на оказание помощи таким пациентам составляют 1,3% всех затрат системы здравоохранения, в Канаде – 19 209 канадских долларов в год на пациента [10].

У каждого пациента с подозрением на коронарный генез болей в грудной клетке следует исключить множество других причин боли (тромбоэмболия легочной артерии – ТЭЛА, расслоение аорты, перикардит, спонтанный пневмоторакс, плеврит, рефлюкс-эзофагит, эзофагоспазм, ранний герпес зостер и др.). Это также касается и пациентов с доказанным коронарным атеросклерозом, перенесших реваскуляризацию миокарда.

В реальной клинической практике к пациентам с рефрактерной стенокардией можно отнести лиц, которым невозможно выполнить реваскуляризацию миокарда из-за анатомических особенностей коронарных сосудов, или больных, отказывающихся от проведения инвазивных вмешательств, и пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Выраженность болевых ощущений может не совпадать со степенью ишемии, более того, согласно результатам

холтеровского мониторирования ЭКГ большинство зарегистрированных эпизодов ишемии может не сопровождаться болевыми ощущениями [10]. Поэтому параллельное ведение дневника пациентом помогает сопоставлять данные ишемических изменений ЭКГ с субъективной оценкой пациентом.

С практической точки зрения представляется интересным вопрос о влиянии рефрактерной стенокардии на прогноз жизни у пациента с ИБС. На этот вопрос помогает дать ответ публикация в Европейском журнале сердца, вышедшая в 2013 году под названием «Долговременный прогноз жизни у больных с рефрактерной стенокардией». В самом большом на сегодняшний день регистре (Миннеаполис, США) прослежена судьба 1200 пациентов с рефрактерной стенокардией, возраст которых составлял в среднем 63,5 года, большинство из них перенесли реваскуляризацию миокарда и инфаркт миокарда (ИМ), и каждый третий пациент имел сопутствующую застойную сердечную недостаточность (СН). Наблюдение осуществлялось на протяжении 10 лет. Смертность за этот период составила около 30%. При этом независимыми и достоверными предикторами смертности служили те же факторы, что и при других сердечно-сосудистых заболеваниях, а именно: возраст при включении в исследование, сахарный диабет (СД), тяжесть стенокардии, хроническое заболевание почек, дисфункция левого желудочка (ЛЖ) и хроническая СН. За десятилетний период наблюдения выжили около 70% пациентов [2]. **Выступая с программным докладом «Рефрактерная стенокардия: от старта до финиша коронарной болезни сердца» в рамках Конгресса ЕОК в Лондоне 29 августа 2015 г. Ranil de Silva констатировал тот факт, что уровень смертности пациентов с рефрактерной стенокардией гораздо ниже, чем утверждалось ранее, поэтому будущие усилия в терапии таких пациентов должны быть направлены на улучшение качества жизни и устранение симптомов стенокардии [3].**

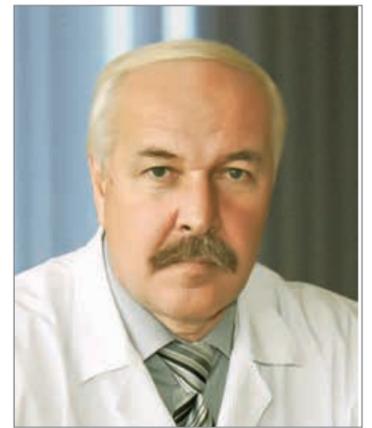
Что объединяет пациентов с рефрактерной стенокардией?

- Выраженность симптомов стенокардии (типичных или атипичных) не всегда соответствует тяжести ишемии.
- Низкое качество жизни.
- Лечение таких пациентов сопровождается значительными расходами и полипрагмазией.
- На определенном этапе течения заболевания к болевому синдрому могут присоединяться депрессия, тревога, которые сопровождаются неверием в назначенную терапию и низкой приверженностью к лечению.

Из предложенных четырех методов немедикаментозной терапии рефрактерной стенокардии в рекомендациях ЕОК 2013 г. по лечению стабильной ИБС только экстракорпоральная контрпульсация имеет достаточно высокий класс

рекомендаций IIa с уровнем доказательств В. Остальные методы терапии – чрескожная электрическая стимуляция нервов и спинальная стимуляция – соответствуют классу рекомендаций IIb, а метод трансмиокардиальной реваскуляризации имеет самый низкий, III класс (это означает, что данный метод не доказал своей эффективности и не рекомендуется) [1].

Несколько слов следует сказать о чрезвычайно важном аспекте при ведении пациентов с резистентностью к медикаментозной терапии – операциях реваскуляризации миокарда. При наличии прямых показаний к реваскуляризации, к которым относится и рефрактерность к оптимальной медикаментозной терапии с низким качеством жизни, вопрос об использовании хирургического метода лечения должен обсуждаться с пациентом уже при первом визите к кардиологу. **Данные статистики демонстрируют, что около четверти пациентов после проведения чрескожной коронарной реваскуляризации становятся симптомными в отношении стенокардии уже к концу первого года наблюдения [4-7] (рис. 1).**



М.И. Лутай

Ниже мы остановимся на коррекции лекарственной терапии.

Под понятием «оптимальная медикаментозная терапия» пациента как со стабильной ИБС, так и с рефрактерной стенокардией в рекомендациях ЕОК 2013 года по лечению стабильной ИБС подразумевается назначение препаратов, влияющих на прогноз, совместно с рядом антиангинальных препаратов [1].

Прогноз-модифицирующая терапия включает (при отсутствии противопоказаний) две группы препаратов, показанных всем пациентам со стабильной стенокардией, – статины и ацетилсалициловую

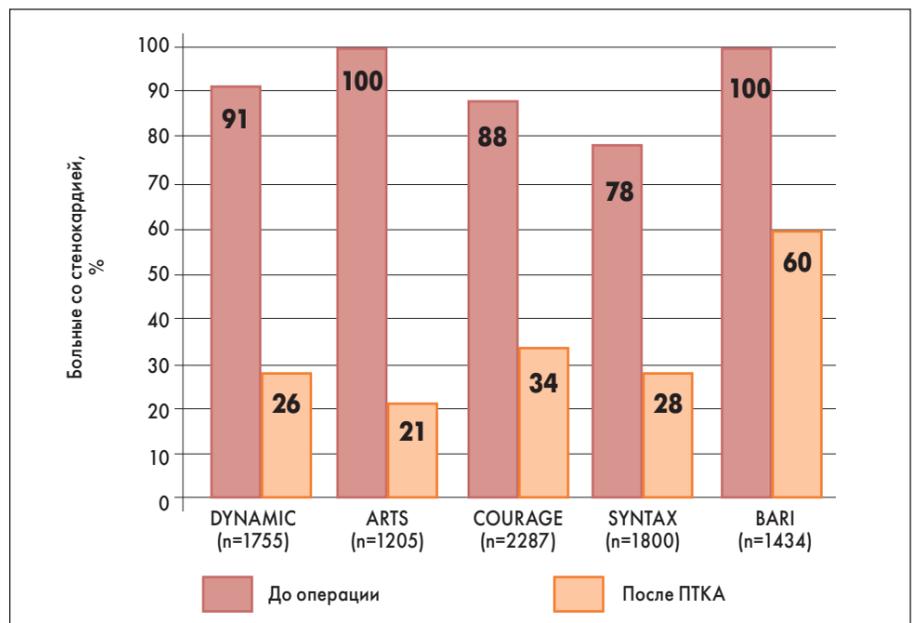


Рис. 1. Изменение доли пациентов со стенокардией через 1 год после перкутанной ангиопластики (ПТКА)

По нашим данным, через 1 год после проведения анатомически полной реваскуляризации миокарда (стентирование) ишемия наблюдается у 11% больных, анатомически неполной – у 14% пациентов со стабильной ИБС. Еще более неутешительны результаты реваскуляризации у лиц с сопутствующим СД, более половины из которых уже к концу первого года наблюдения предъявляют жалобы на возобновление приступов стенокардии [8].

Таким образом, в реальной клинической практике кардиолог сталкивается с необходимостью улучшения качества жизни пациентов, оптимизации факторов риска (АГ, дислипидемии, курения, двигательной активности) и коррекции медикаментозной терапии.

кислоту – АСК (при ее непереносимости – клопидогрель). Целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у таких больных должен составлять <1,8 ммоль/л, а при невозможности достижения целевого значения необходимо снизить данный показатель на 50%. Этим требованиям соответствуют только высокие дозы двух статинов: аторвастатин 40-80 мг и розувастатин 20-40 мг [9]. Следовательно, пациент с рефрактерной стенокардией и уровнем ЛПНП, превышающим 1,8 ммоль/л, не получающий вышеуказанные дозы статинов (при отсутствии противопоказаний к применению препаратов этой группы), а тем более при отсутствии статинотерапии, не может рассматриваться как оптимально леченный. Чрезвычайно

важно объяснить больному, что болезнь-модифицирующая терапия проводится пожизненно и не отменяется при достижении целевых уровней липидов или улучшении самочувствия. Часто приходится сталкиваться с надуманными поводами для неназначения, отмены или применения неадекватных доз статинов, такими как изменения со стороны печени (по данным ультразвукового исследования – УЗИ) в виде жирового гепатоза или перенесенного гепатита без повышения уровня трансаминаз. Назначение ежедневной дозы АСК от 75 до 100 мг/сут (а в случае противопоказаний к ее применению – клопидогреля 75 мг/сут) вполне обосновано с точки зрения доказательной медицины [1]. При наличии сопутствующей АГ, систолической дисфункции ЛЖ, СН или СД в схему терапии обязательно включаются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (или сартаны).

В отношении антиишемических и антиангинальных препаратов выбор не настолько велик, как может показаться. В рекомендациях по лечению стабильной стенокардии ЕОК [1] они условно разделены на две линии. К препаратам первой линии относятся лекарственные средства с гемодинамическим механизмом действия: β-блокаторы, антагонисты кальция (или их сочетания, кроме сочетаний β-блокаторов с верапамилем или дилтиаземом) и короткодействующие нитраты для купирования приступов стенокардии. Препараты второй линии с более высоким классом рекомендаций – ПА – включают нитраты пролонгированного действия, ранолазин, никорандил (в Украине не зарегистрирован), ивабрадин. К препаратам второй линии относится также триметазидин (класс рекомендаций – ПБ).

В совместных рекомендациях Канадского кардиологического общества и Канадского общества боли по лечению пациентов с рефрактерной стенокардией медикаментозная терапия разделена на несколько градаций по уровню доказательств (табл.). В категорию препаратов с умеренным уровнем доказательств входят ранолазин и ивабрадин. Еще три

препарата в Канадских рекомендациях по рефрактерной стенокардии перечислены с градацией низкого уровня доказательств – триметазидин, аллопуринол и никорандил [10].

В редакционной статье Европейского журнала сердца «Лечение рефрактерной стенокардии в нашу эру» Debabrata Mukherjee (отделение сердечно-сосудистой медицины Техасского Университета) приводит алгоритм упрощенного подхода к терапии пациентов с рефрактерной стенокардией [12]. В разделе медикаментозной терапии данного алгоритма указывается, что при отсутствии эффекта от β-блокаторов (если они не противопоказаны) добавляют нитраты пролонгированного действия и/или антагонисты кальция. В качестве последней опции, которая может способствовать преодолению рефрактерности к лечению, указано назначение ранолазина в дополнение к проводимой терапии.

Ранолазин – инновационный антиангинальный препарат, первый ингибитор позднего тока ионов натрия [14]. Его антиангинальный и антиишемический эффекты связаны с уменьшением напряжения миокарда в диастолу и улучшением кровотока ишемизированных зон.

Особенностью антиангинального механизма действия ранолазина является отсутствие гемодинамически значимых эффектов, препарат не влияет на частоту сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД) и проводящую систему сердца, что позволяет назначать его пациентам с внутрисердечными блокадами, низким АД, различными сопутствующими заболеваниями (хроническое обструктивное заболевание легких, бронхиальная астма, СН и др.), при которых применение препаратов первой линии может быть ограничено [1].

Ранолазин всесторонне изучен у больных с тяжелой стенокардией в качестве монотерапии и в различных комбинациях, как в рандомизированных с двойным слепым контролем, так и в обсервационных исследованиях.

В исследовании CARISA подгруппа с тяжелой рефрактерной стенокардией получала максимально переносимые дозы антагонистов кальция или β-блокатора. Дальнейшее повышение доз антиангинальных препаратов было невозможным в связи с достижением уровня систолического АД ≤100 мм рт. ст. или появлением признаков АВ-блокады с PQ ≥200 мс или снижением ЧСС ≤60 уд/мин. Добавление ранолазина 1000 мг 2 раза в сутки позволило повысить переносимость физических нагрузок по данным тредмил-теста по сравнению с плацебо и достоверно уменьшало количество приступов стенокардии [15, 16].

В рандомизированном двойном слепом исследовании ERICA пациентам с тяжелой стенокардией, которые не отвечали на оптимальную медикаментозную терапию с включением амлодипина в максимальной дозе, добавление ранолазина высокодостоверно снижало частоту приступов стенокардии в неделю и потребление нитроглицерина [17].

Показательным является наблюдательное исследование по рефрактерной стенокардии, опубликованное в Британском кардиологическом журнале в 2011 году. 25 пациентов, включенных в исследование, имели стенокардию III-IV функционального класса (ФК), большинство перенесли коронарные реваскуляризации. О рефрактерности стенокардии свидетельствует факт приема антиангинальных препаратов перед назначением ранолазина: в среднем количество принимаемых антиангинальных средств (β-блокатор, антагонист кальция, нитрат, никорандил, ивабрадин) каждым пациентом составляло от 2 до 5 (в среднем – 3,6). Таким образом, ранолазин добавлялся в качестве четвертого антиангинального препарата в связи с продолжающимися упорными приступами стенокардии. Пациенты находились под наблюдением в течение двух лет после присоединения к схеме лечения ранолазина. При этом сравнивались полученные результаты за двухлетний период перед назначением ранолазина. У 68% больных зарегистрировано выраженное или умеренное улучшение симптоматики стенокардии. У 32% пациентов динамики не наблюдалось. Об эффективности ранолазина у такой тяжелой когорты больных свидетельствует снижение частоты госпитализации на 54,5% [18].

В исследовании с участием ветеранов с рефрактерной стенокардией, перенесших операции реваскуляризации миокарда в анамнезе (18 пациентов, средний возраст 67 лет), которое опубликовано в 2012 году в Журнале кардиоваскулярной реваскуляризации (Даллас, США), показано, что на фоне оптимальной медикаментозной терапии с включением двух и более антиангинальных препаратов (β-блокаторов, антагонистов кальция или нитратов пролонгированного действия) пациенты констатировали низкое качество жизни, обусловленное частыми тяжелыми приступами стенокардии со средней частотой 14 эпизодов в неделю с приемом нитроглицерина в среднем 10 раз в неделю. Ранолазин назначался в дозе 500 мг 2 раза в сутки с титрацией до 1000 мг 2 раза в сутки через 2 недели. В результате лечения ранолазином количество потребления нитроглицерина снизилось с 10 до 0 в неделю, количество приступов стенокардии – с 14 до 0,7 раза в неделю. Почти у половины пациентов (44%) приступы стенокардии не возобновлялись. Доля обследованных с III и IV ФК уменьшилась до 17%. У 3 пациентов отсутствовал ответ на терапию. Авторы сделали вывод об эффективности ранолазина у лиц с тяжелой стенокардией, перенесших реваскуляризацию миокарда и рефрактерных к стандартной антиангинальной терапии [19].

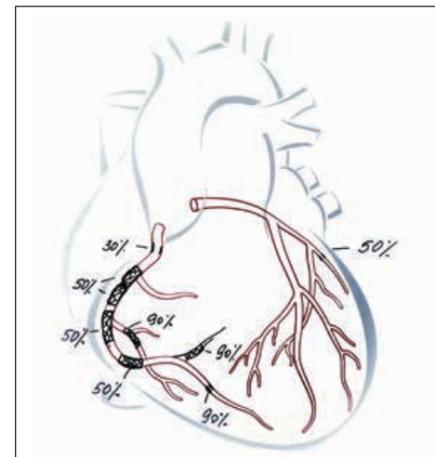


Рис. 2. Результаты КВГ, 2007 г. (схема) пациента Д., 68 лет: стенозы ПКА в проксимальном сегменте 30%, средней трети – 50% (2 DES); артерии правого желудочка – 90% (1 DES), дистальном сегменте – 50, 50 и 90% (2 DES), задней межжелудочковой артерии – 90% (1 DES); в проксимальном сегменте 1-й диагональной ветви левой коронарной артерии – 50%

Клинический случай

Пациент Д. (мужчина, 68 лет) поступил в Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско в октябре 2015 г. с жалобами на жгучие боли за грудиной, иррадирующие в шею, нижнюю челюсть, левое плечо, руку, под левую лопатку при незначительных физических нагрузках (ходьба до 50 м), а также при психоэмоциональных нагрузках и в состоянии покоя. Боль купировал приемом 1-2 таблеток нитроглицерина, суточная потребность – до 10 таблеток.

Приступы стенокардии напряжения отмечал с 1986 г. (с 39 лет). В 2010 г. перенес non-Q ИМ задней стенки (ЗС) ЛЖ, в 2014 г. – Q ИМ ЗС ЛЖ. В анамнезе: АГ около 20 лет (максимальное АД 220/120 мм рт. ст.); СД 2 типа с 1998 г., тяжелая форма; облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей (окклюзия бедренно-подколенных сегментов с двух сторон).

Пациенту неоднократно проводилась коронароангиография (КВГ) и интервенционные вмешательства (рис. 2): КВГ и баллонная ангиопластика правой коронарной артерии (ПКА) – 1999, 2002, 2010 гг.; КВГ и стентирование КА (всего 7 стентов с лекарственным покрытием (DES) в ПКА – 2002 г. (1 DES), 2004 г. (2 DES), 2007 г. (3 DES), 2014 г. (1 DES)).

Систематически принимал: АСК 100 мг/сут, аторвастатин 20 мг/сут, лизиноприл 40 мг/сут, небиволол 5 мг/сут, фелодипин 5 мг/сут, нитроглицерин 40 мг/сут, нитроглицерин при болях, сахароснижающие препараты. Приступы стенокардии сохранялись.

Диагноз: ИБС: стабильная стенокардия напряжения IV ФК и покоя. Постинфарктный (non-Q ИМ ЗС ЛЖ 2010, Q-ИМ ЗС ЛЖ 2014 г.) кардиосклероз. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий (КВГ 1999, 2002, 2004, 2007, 2010, 2014 гг.). Состояние после баллонной ангиопластики и стентирования ПКА (7 DES). Гипертоническая болезнь III ст., гипертрофия ЛЖ, 3 степень, риск 4. СН I ст. Заболевание периферических артерий: облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей (окклюзия бедренно-подколенных сегментов с двух сторон). СД 2 типа, тяжелая форма.

При поступлении в стационар состояние стабильное. Перкуторно границы сердца не расширены. При аускультации шумы не выслушиваются. Ритм правильный, ЧСС 78 уд/мин. АД – 145/90 мм рт. ст. Результаты лабораторного обследования: общий ХС –

Продолжение на стр. 18.

Таблица. Ведение пациентов с рефрактерной стенокардией (рекомендации Канадского кардиологического общества и Канадского общества боли (2012 г.))					
Доказательность Методика	Высокая	Умеренная	Низкая	Очень низкая	Невозможно оценить
Трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация	●				
Перкутанная лазерная реваскуляризация		●			
Стимуляция спинальных хорд		●			
Усиленная наружная контрпульсация			●		
Ауто тренировки		●			
Временная кардиальная симпатэктомия					●
Высокая торакальная эпидуральная анальгезия					●
Эндоскопическая трансторакальная симпатэктомия					●
Аллопуринол				●	
Ранолазин		●			
Триметазидин				●	
Никорандил				●	
Ивабрадин		●			
Прерывистый тромболитизис				●	
Ударно-волновая терапия					●
Редуктор коронарного синуса					●
Миокардиальная криотерапия					●

М.И. Лутай, д. мед. н., профессор.

И.П. Голикова, ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Рефрактерная стенокардия: пути преодоления. Клинический случай эффективного применения ранолазина

Продолжение. Начало на стр. 16.

5,6 ммоль/л, ХС ЛПНП – 3,39 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – 1,2 ммоль/л, триглицериды – 2,19 ммоль/л, гемоглобин – 96 г/л, креатинин – 109 мкмоль/л, мочевая кислота – 417 мкмоль/л, гликемический профиль – 7,2-8,2-9,6 ммоль/л, С-реактивный белок – в норме. Анализ мочи: удельный вес – 1020, сахар, белок – не обнаружены, лейкоциты – 0-1 в поле зрения.

На ЭКГ, снятой в покое, – ритм синусовый, регулярный, ЧСС 86-88 уд/мин, PQ – 180 мс, QRS – 100 мс, QT – 340 мс. Признаки гипертрофии ЛЖ с систолической перегрузкой, рубцовый кардиосклероз задней стенки ЛЖ (рис. 3).

При проведении холтеровского мониторинга ЭКГ: ритм синусовый, ср. ЧСС – 74 уд/мин, макс. – 108 уд/мин, мин. – 60 уд/мин; нечастая желудочковая и суправентрикулярная экстрасистолия. Депрессия сегмента ST в отведении V₅ до 1 мм при ЧСС >85 уд/мин, общее время ишемии – 13 мин.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) у пациента выявлены: увеличение полостей левых отделов сердца (ЛЖ: конечно-диастолический размер – 7,0 см, конечно-систолический размер – 6,1 см, конечно-диастолический объем – 262 мл, конечно-систолический объем – 155 мл, левое предсердие – 5,0 см), гипертрофия стенок ЛЖ: межжелудочковая перегородка – 1,2 см, стенка ЛЖ – 0,9 см, индекс миокарда ЛЖ – 158 г/м². Снижение глобальной и регионарной сократительной функции ФВ ЛЖ – 41%, акинез задне-нижней стенки ЛЖ, гипокинез передне-перегородочной стенки ЛЖ. Кальциноз аорты и аортального клапана. Рестриктивный тип диастолической

дисфункции ЛЖ – E/A=2,2, DTE=102, E/E'=23.

Пациенту была проведена проба с дозированной физической нагрузкой на тредмиле (модифицированный протокол Брюса) (рис. 4). Исходные ЧСС – 71 уд/мин, АД – 130/70 мм рт. ст. Время нагрузки – 2 мин 18 с; 2,3 METS. Проба остановлена из-за возникновения приступа стенокардии (2 балла). Боль в икроножных мышцах. Пороговые ЧСС – 110 уд/мин (72% от расчетной), АД – 150/80 мм рт. ст. На ЭКГ – косонисходящая депрессия ST в отведениях AVF, V₅-V₆ до 1 мм. Реституция на 5-й минуте отдыха.

На фоне проводимой терапии – небиолол 10 мг/сут, периндоприл 5 мг/сут, индапамид 1,25 мг/сут, амлодипин 5 мг/сут, АСК 100 мг/сут, розувастатин 20 мг/сут, нитроглицерин при приступах стенокардии – изосорбида динитрат 40 мг/сут, метформин 500 мг/сут, глимепирид 4 мг/сут, инсулин 10 Ед/сут – достигнуто снижение уровня ХС ЛПНП – 1,82 ммоль/л, но состояние пациента существенно не улучшилось. От очередного стентирования и операции АКШ больной отказался.

В качестве дополнительного лечения к базовой терапии был добавлен препарат ранолазин (Ранекса) в дозе 1000 мг 2 раза в сутки.

У пациента субъективно уменьшилось количество приступов стенокардии. Большой в повседневной жизни практически не отмечал дискомфорта. При проведении тредмил-теста через 7 дней приема ранолазина время нагрузки увеличилось до 3 мин 14 с (пороговая ЧСС – 112 уд/мин), глубина

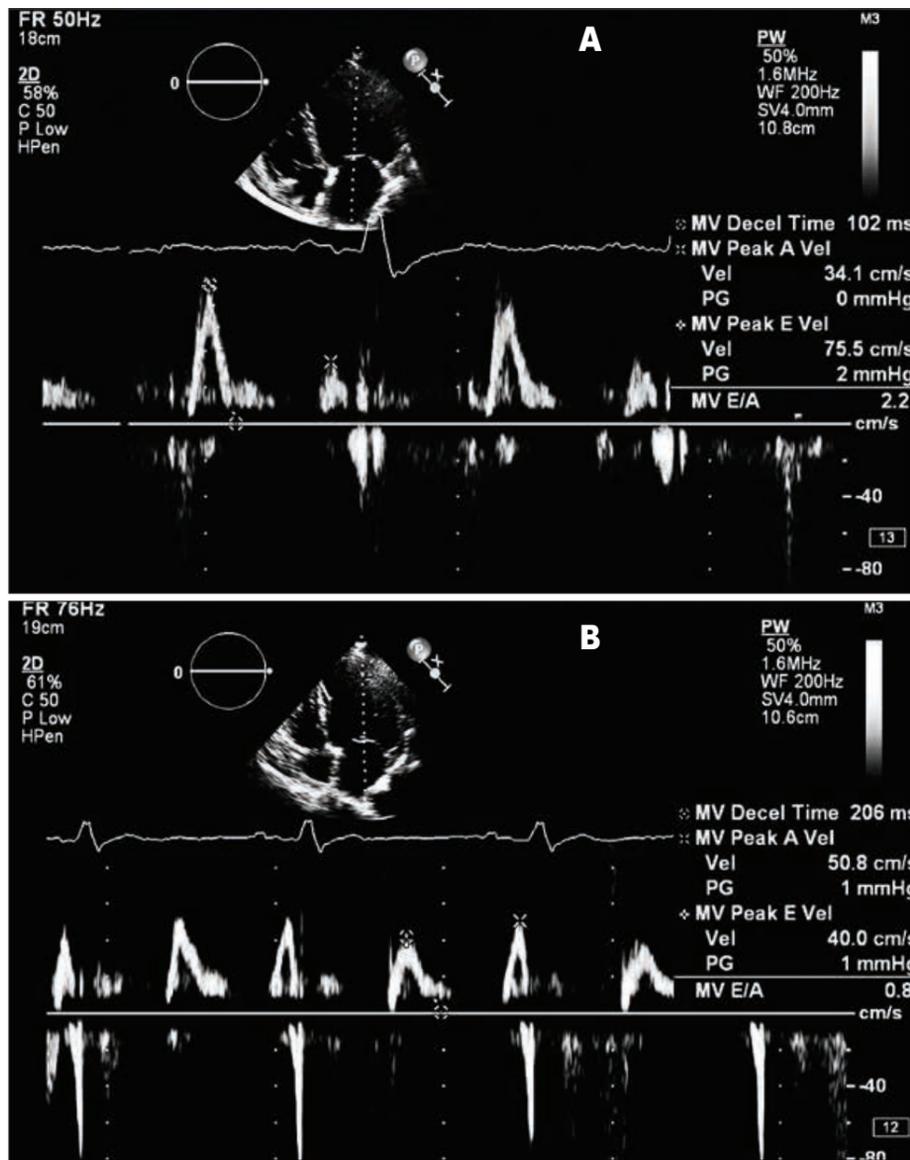


Рис. 5. Результаты ЭхоКГ пациента Д., 68 лет, до (А) и после (В) назначения Ранексы – улучшение диастолической функции ЛЖ, диастолическая дисфункция рестриктивного типа трансформировалась в гипертрофический

А – 3 тип диастолической дисфункции; E/A=2,2, DTE=102 мс;
В – 1 тип диастолической дисфункции; E/A=0,8.

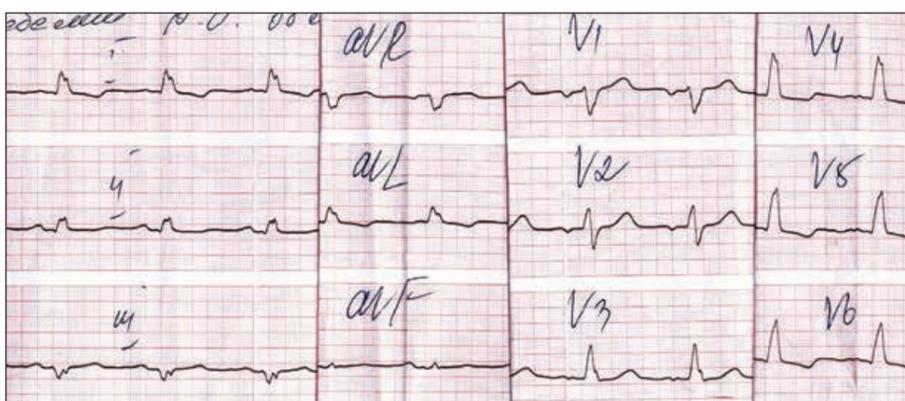


Рис. 3. Результаты ЭКГ пациента Д., 2015 г.

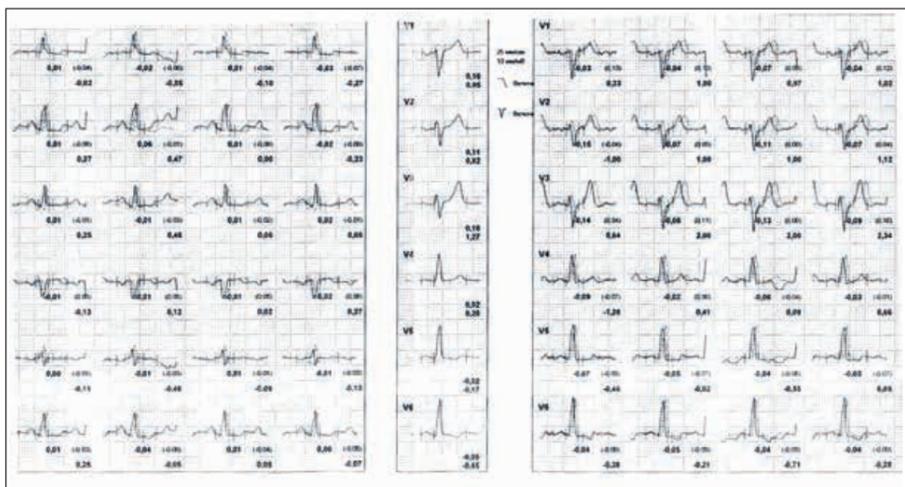


Рис. 4. Результаты тредмил-теста пациента Д., 68 лет: на пике нагрузки (2,3 METS) – косонисходящая депрессия ST в отведениях AVF, V₅-V₆ до 1 мм, ТФН низкая

депрессии сегмента ST в отведениях AVF, V₅-V₆ уменьшилась до 0,5 мм.

По данным ЭхоКГ, через 7 дней приема Ранексы также отмечено улучшение диастолической функции ЛЖ (рис. 5).

В данном клиническом случае нами констатировано наличие стенокардии и ишемии у пациента со стабильной ИБС, многократно подвергнутого реваскуляризации (баллонная ангиопластика и стентирование), который отказался от дальнейших интервенционных и хирургических вмешательств. Эта ситуация соответствует современному определению рефрактерной стенокардии.

Следует отметить, что в самой дефиниции рефрактерной стенокардии есть некоторая неопределенность, так как никогда нет уверенности в том, что проведение очередной реваскуляризации не может оказаться успешным, и стенокардия уменьшится или исчезнет.

На практике мы сталкиваемся со случаями, когда очередная реваскуляризация не может быть проведена в связи с объективными или субъективными причинами, и тогда врач должен применять дополнительные к стандартным подходам методы антиангинальной терапии. В данном случае было выбрано лечение ранолазином (Ранекса) 1000 мг 2 раза в сутки, которое оказалось эффективным как в отношении антиангинального действия, так и в улучшении диастолической функции ЛЖ.

Таким образом, ранолазин может рассматриваться как антиангинальный и антиишемический препарат с доказанной эффективностью у пациентов со стабильной ИБС, в том числе с рефрактерной стенокардией для уменьшения количества приступов стенокардии и улучшения качества жизни.

Литература

- Gilles Montalescot, 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease, European Heart Journal, 2013; 34: 2949-3003.
- Henry T.D. et al. Long-term survival in patients with refractory angina, Eur Heart J 11 May 2013.
- ESC Congress 2015, August 29, Raniil de Silva, Refractory Angina «From Start to Finish of Coronary Artery Disease».
- Holubkov R. et al. Am Heart J. 2002; 144: 826-833.
- Serruys P.W. et al. N Engl J Med. 2001; 344: 1117-1124.
- Boden W.E. et al. N Engl J Med. 2007; 356: 1503-1516. 4.
- Cohen D.J. et al. N Engl J Med. 2011; 364: 1016-1026.
- Dagenais G.R. et al. Circulation. 2011; 123(14): 1492-1500.
- Stone N.J. et al. 2013 ACC/AHA Blood Cholesterol Guideline, ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults, A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association, Task Force on Practice Guidelines, Circulation, 2013. <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437738.63853.7a.citation>.
- Michael McGillion, Management of Patients With Refractory Angina: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pain Society Joint Guidelines, Canadian Journal of Cardiology 28 (2012) S20-S41.
- Debabrata Mukherjee, Management of refractory angina in the contemporary era, European Heart Journal (2013)34, 2655-2657.
- Di Monaco A. et al. The patient with chronic ischemic heart disease. Role of ranolazine in the management of stable angina. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2012; 16: 1611-1636.
- Chaitman B.R. et al. JAMA 2004; 291: 309-16.
- Lopez Sendon L. et al. Eur. J. Prev. Cardiology, 2012, 19, 952-9, Effects of ranolazine on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina receiving maximally-tolerated background therapy: analysis from the Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) randomized trial.
- Stone P.H. et al. Antianginal efficacy of Ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. J Am Coll Cardiol. 2006; 48(3): 566-75.
- Matthew Jones, Ranolazine in the Management of Chronic Stable Angina, Khalid Khan, Br J Cardiol. 2011; 18(4): 179.
- R. Shane Greene. Cardiovasc Revasc Med. 2012; 13(2): 141.e1-141.e5.

Памяти профессора Николая Леонтьевича Володоса

3 апреля 2016 года на 82-м году ушел из жизни Николай Леонтьевич Володось – сердечно-сосудистый хирург, доктор медицинских наук, профессор, лауреат премии им. академика А.Н. Бакулева.

Николай Леонтьевич Володось родился 15 мая 1934 года в Белоруссии. Он приехал в Украину в 1950 году, окончил Одесский медицинский институт в 1958 году и затем работал хирургом в Луганской области. С 1962 по 1965 год Николай Леонтьевич учился в аспирантуре на кафедре торакоабдоминальной хирургии под руководством академика Александра Алексеевича Шалимова в Украинском институте усовершенствования врачей (УИУВ) в г. Харькове. С 1965 по 2001 год Н.Л. Володось работал в Харьковском НИИ общей и неотложной хирургии (ХНИИОНХ), созданном академиком А.А. Шалимовым в 1965 году. В этом институте Николай Леонтьевич возглавил первое в Украине отделение хирургии сосудов, ставшее Межобластным сосудистым центром, где хирургическое лечение по поводу острых и хронических заболеваний сосудов получали пациенты из Харьковской, Полтавской, Сумской и Белгородской областей. Он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Коронарная ангиография, хирургические методы улучшения кровоснабжения миокарда и их оценка методом гисторентгенографии» (1971) и докторскую диссертацию «Реконструктивная хирургия острых тромбозов аорты и магистральных артерий конечностей» (1988). В 1992 году Николай Леонтьевич получил звание профессора, организовал и возглавил Харьковский центр сердечно-сосудистой хирургии (ХЦССХ) МЗ Украины. Профессор Н.Л. Володось был членом Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов Украины, Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Европейского общества сосудистых хирургов (ESVS), Международного общества эндоваскулярных специалистов (ISES).



Н.Л. Володось владел всеми видами ангиографических исследований, лично выполнил 440 коронарографий и затем оперировал большинство обследованных пациентов. В 1974 году он впервые в г. Харькове произвел операцию аортокоронарного аутовенозного шунтирования, которая на много лет избавила пациента с ишемической болезнью сердца от стенокардии.

Николаем Леонтьевичем были впервые выполнены сложные реконструктивные операции: реплантация отключенной в результате травмы верхней конечности, реплантация кисти и пальцев с использованием микрохирургической техники, замещение синтетическим протезом сегмента грудной аорты с травматическим разрывом стенки в области перешейка, экстра-интракраниальное шунтирование, аутоперитрансплантация почки, торакоабдоминальное шунтирование при неспецифическом аортоартериите грудного и брюшного отделов аорты, реваскуляризация нижней конечности при поражении артерий голени.

Хирургическая деятельность Николая Леонтьевича включала весь спектр операций при патологических изменениях в сосудах различных локализаций: коронарных и брахиоцефальных артериях, легочной артерии, грудном и брюшном отделах аорты и ее ветвях, сосудах конечностей, полых венах при острых и хронических заболеваниях. Н.Л. Володось осуществлял также хирургическую коррекцию врожденных и приобретенных пороков сердца. Для выполнения операций на остановленном сердце специалистами инженерной группы Физико-технического института низких температур (ФТИНТ) под руководством директора института академика Б.И. Веркина и при участии Н.Л. Володоса разработали и изготовили новый, более совершенный аппарат искусственного кровообращения (АИК), который успешно применялся с 1980-х годов.

Хирургическая техника и мастерство Николая Леонтьевича обеспечивали положительный результат оперативных вмешательств даже в самых тяжелых случаях. За свою многолетнюю хирургическую деятельность он выполнил тысячи операций, которые способствовали снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и улучшению качества жизни пациентов.

Огромный вклад Н.Л. Володоса и в обеспечение оказания специализированной высококвалифицированной хирургической помощи пациентам с заболеваниями сердца и сосудов, в качественную подготовку специалистов по сосудистой хирургии. У Николая Леонтьевича повышали квалификацию сосудистые хирурги из разных областей Украины. Заслуга профессора Н.Л. Володоса состоит в том, что он не только сохранил школу прогрессивной сосудистой хирургии, основанную в г. Харькове академиком А.А. Шалимовым, но и разработал и впервые в клинике применил новые малотравматичные технологии вмешательств на аорте и магистральных артериях.

Круг его научных интересов был очень обширен. Он изучал острую артериальную и венозную патологию (тромбозы, эмболии, травматические повреждения), предложил классификацию с выделением фенестрирующих и окклюзирующих типов повреждений сосудов, усовершенствовал методы интраоперационной экспресс-диагностики жизнеспособности ишемизированной конечности, методы диагностики тромбоэмболии легочной артерии, тромбозов глубоких венозных сосудов.

Основные научные проблемы, над решением которых работал профессор Н.Л. Володось: хирургическое лечение ишемической болезни сердца, реконструктивная хирургия острых тромбозов аорты и артерий конечностей, хронических заболеваний грудной и брюшной аорты и их ветвей, хирургическое и тромболитическое лечение тромбоэмболии легочной артерии.

Профессор Н.Л. Володось стажировался в ведущих клиниках сердечно-сосудистой хирургии: Институте сердечно-сосудистой хирургии РАМН им. А.Н. Бакулева (1974, 1984), клинике сердечно-сосудистой хирургии Вильнюсского государственного университета (руководитель – профессор А. Марцинкявичюс) (1976), Институте сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины (1982), клинике грудной и сердечно-сосудистой хирургии госпиталя Питие-Сальпетриер в г. Париже (руководители – профессора Кристиан Каброль и Ирадж Ганджабаш) (1992, 1999, 2004, 2011), отделении сосудистой хирургии Университетской клиники г. Вены (руководители – профессора Петер Полтерауэр и Игорь Гук) (1992, 2000, 2003, 2011), отделении грудной и сердечно-сосудистой хирургии в клинике г. Кливленда, Огайо, США (руководитель – профессор Брюс Лайтл) (1997, 2000).

Николай Леонтьевич в 1983 году начал проводить научные исследования с целью разработки малотравматичных вмешательств для лечения разрывов аневризм и острых тромбозов аорты. Первым шагом в этом направлении стало сотрудничество с конструкторами и инженерами ФТИНТ и учеными Украинского физико-технического

института (УФТИ). В результате сотрудничества была изобретена и изготовлена новая геометрическая конструкция – радиальная зигзагообразная пружина и на основе ее – самофиксирующийся синтетический протез. В процессе дальнейших исследований были разработаны и изготовлены устройства для внутрисосудистой доставки из бедренной артерии в грудную и брюшную аорту самофиксирующегося синтетического протеза и размещения его в намеченном участке аорты. Вторым шагом стала разработка технологии дистанционного эндопротезирования кровеносных сосудов (stent-grafting) и апробация ее в эксперименте. После выполнения экспериментальных исследований профессор Н.Л. Володось впервые в мире применил в клинике малотравматичные вмешательства на основе технологии дистанционного эндопротезирования. Первой операцией было чрезбедренное протезирование подвздошной артерии и одномоментное бедренно-берцовое аутовенозное шунтирование с положительным результатом (1985). За этим последовал ряд успешных малотравматичных вмешательств: первое в мире эндоваскулярное протезирование аневризмы нисходящей грудной аорты из доступа через бедренную артерию (1987) (пациент прожил 18 лет без изменений положения протеза); эндопротезирование брюшной аорты бифуркационным протезом из двух доступов (через подмышечную и подвздошную артерии) (1989); комбинированное эндоваскулярно-хирургическое (гибридное) протезирование дуги аорты с перемещением ее ветвей (деветвитизации дуги аорты) с использованием двух доступов (через восходящую аорту и бедренную артерию) для выключения ложных аневризм (1991) (после операции пациентка живет 25 лет, положение протеза стабильное); чрезбедренное эндопротезирование бифуркационным протезом ложной аневризмы брюшной аорты (1993), эндоваскулярное протезирование грудной аорты из двух доступов (через подмышечную и подвздошную артерии) для закрытия аорто-брахиальной фистулы (1993) (после операции пациент живет 23 года с протезом в неизменном положении); чрезбедренное эндопротезирование брюшной аорты трубчатым протезом из двух доступов (через подмышечную и бедренную артерии) (1993); комбинированное эндоваскулярно-хирургическое (гибридное) протезирование брюшной аорты бифуркационным протезом из левостороннего параректального доступа (1997). Первый опыт клинического применения дистанционного эндопротезирования – 94 вмешательства. Приоритет профессора Н.Л. Володоса в разработке и внедрении этой технологии в клиническую практику подтвержден на VII Международном конгрессе специалистов по эндоваскулярным вмешательствам (ISES) в 1994 году.

Профессор Н.Л. Володось участвовал во многих международных конгрессах, конференциях сердечно-сосудистых хирургов и эндоваскулярных специалистов, выступал с докладами в разных странах (Австрии, Бразилии, Великобритании, Венгрии, Германии, Греции, Нидерландах, Португалии, США, Швеции). В своих докладах он представил первый опыт клинического применения дистанционного эндоваскулярного протезирования (stent-grafting) аорты и магистральных артерий. Научные разработки Н.Л. Володоса и внедрение их в клиническую практику были высоко оценены на международных конгрессах. Сосудистые хирурги и эндоваскулярные специалисты из многих стран мира высказали мнение о том, что профессор Н.Л. Володось за свой выдающийся вклад в развитие сосудистой хирургии заслужил такое же всемирное признание, как и профессора Хуан Карлос Пароди (Аргентина) и Томас Фогарти (США).

Основные результаты научных исследований и клинической работы Н.Л. Володоса представлены во многих публикациях. Среди них – статьи «Хирургическое лечение разрыва грудной аорты» (1981), «Опыт аортокоронарного шунтирования в лечении ишемической болезни сердца» (1983), «Диагностика и лечение эмболии легочной артерии» (1986); монография «Радиальная зигзагообразная пружина, самофиксирующийся синтетический протез для дистанционного эндопротезирования кровеносных сосудов» (1987); глава в книге «Endovascular Aortic Repair: The State of the Art» (2008); статья «Historical Perspective: The First Steps in Endovascular Aortic Repair: How It All Began» (2013); глава «History of TEVAR» в книге R. Chiesa и соавт. «History of Aortic Surgery in the World» (2014); статья «The 30th Anniversary of the First Clinical Application of Endovascular Stent-grafting» (2015).

Николай Леонтьевич – автор 250 научных работ и 100 изобретений.

Усовершенствование зарубежными специалистами разработанной профессором Н.Л. Володосем технологии дистанционного эндопротезирования (stent-grafting) обеспечило выполнение новых малотравматичных вмешательств при расслоениях и другой сложной патологии аорты. На основе работ Николая Леонтьевича другими исследователями были изобретены и изготовлены новые виды эндопротезов (ветвистые и фенестрированные) для лечения заболеваний различных отделов аорты и ее ветвей, а также специальные эндопротезы, технологии и устройства для выполнения чрезбедренной чрескатетерной имплантации аортального клапана, которую специалисты расценивают как революционную технологию. Появившиеся в последние годы инновационные технологии эндоваскулярного протезирования позволили успешно лечить не только сложные заболевания дуги аорты, но и ее торакоабдоминального отдела. По мнению зарубежных эндоваскулярных специалистов, через несколько лет эндоваскулярная технология будет золотым стандартом в лечении большинства аневризм дуги аорты.

С внедрением в клиническую практику технологии дистанционного эндопротезирования, разработанной профессором Н.Л. Володосем, началось развитие нового направления, которое специалистами расценивается как прорыв в сосудистой хирургии.

Николай Леонтьевич награжден Орденом Трудового Красного Знамени, Орденом Почета», премией академика А.Н. Бакулева.

Благодаря своей энергии, целеустремленности, постоянному научному поиску Николай Леонтьевич снискал уважение коллег, и эти его качества стали ориентиром для молодых сердечно-сосудистых и эндоваскулярных хирургов.

Профессор Н.Л. Володось был выдающимся ученым, сердечно-сосудистым и эндоваскулярным хирургом-тружеником, честным перед пациентами и коллегами, скромным, доброжелательным человеком и врачом, всегда готовым прийти на помощь. Он проявил себя как талантливый экспериментатор, клиницист, лидер, организатор, новатор в медицинской науке и клинической практике. Н.Л. Володось всегда был образцом честности, порядочности, ответственности перед пациентами и коллегами. Николай Леонтьевич обрел заслуженную славу народного врача, который самоотверженно трудился для того, чтобы восстановить здоровье и продлить жизнь пациентам. Ученики и сотрудники благодарны судьбе, подарившей возможность работать под руководством великого человека, всемирно известного профессора Н.Л. Володоса.

Светлая память о выдающемся хирурге, талантливом ученом, замечательном враче, прекрасном человеке навсегда сохранится в сердцах его сотрудников, учеников, коллег и пациентов.

Подготовил к. мед. н. В.И. Троян



Лечение и профилактика тромбозов

Мы продолжаем наш образовательный проект «Лечение и профилактика тромбозов», и в этом выпуске предлагаем вниманию читателей клинические случаи, демонстрирующие последствия несоблюдения врачами разных специальностей рекомендаций по профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО).

Член-корреспондент НАМН Украины, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко:



Не секрет, что врачи сталкиваются со случаями диагностированной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у больных, которые ранее уже лечились в стационаре по поводу другой патологии. Ухудшение состояния зачастую развивается после выписки из стационара, когда не была проведена адекватная тромбопрофилактика и/или не были своевременно диагностированы тромбоэмболические осложнения. В данном разделе мы привлекаем внимание к таким ситуациям, убедительно доказывающим необходимость клинической оценки врачами тромботического риска, назначения антитромботических средств не только в качестве мер предупреждения рецидивов тромбозов и эмболий, но и с целью первичной профилактики указанных состояний.

Старший научный сотрудник отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско НАМН Украины», кандидат медицинских наук Ярослав Михайлович Лутай:



Клинический случай № 1

В отдел реанимации и интенсивной терапии доставлен пациент А., 42 года, с болью в грудной клетке, умеренной одышкой без видимых причинных факторов для ухудшения самочувствия.

Результаты первичного осмотра:

- артериальное давление (АД) 110/70 мм рт. ст. (привычные цифры 120-130/80 мм рт. ст.);
- частота сердечных сокращений (ЧСС) – 66 уд/мин;
- сатурация кислорода 89% (без ингаляции);
- масса тела 75 кг;
- нормальные результаты лабораторных анализов (умеренная гипергликемия 8,5 ммоль/л).

История болезни. Летом 2015 г. перенес удаление двухсторонней паховой грыжи. В связи с операцией находился на постельном режиме в течение 2 дней, после чего появились отечность левой ноги и умеренная одышка. Перечисленные симптомы пациент связал с последствиями оперативного вмешательства и жаркой погодой. За помощью не обращался, симптомы прошли самостоятельно через 2 недели.

ЭКГ при поступлении: ритм синусовый, правильный. Глубокие отрицательные зубцы Т в III, aVF, V₁-V₄ (рис. 1).

Результаты ЭхоКГ: признаки перегрузки правого желудочка (ПЖ); положительный признак МакКоннелла (нормо-/гиперкинез верхушечного сегмента свободной стенки ПЖ при гипокинезе остальной части свободной стенки); в парастернальной позиции по короткой оси – уплощение межжелудочковой перегородки и смещение ее в сторону левого желудочка (ЛЖ), который приобретает характерную треугольную форму (рис. 2).

Таким образом, при поступлении в наше отделение пациент имел характерные признаки ТЭЛА – одышку и боль в грудной клетке и соответствующие изменения на ЭКГ и ЭхоКГ. Кроме того, было основание

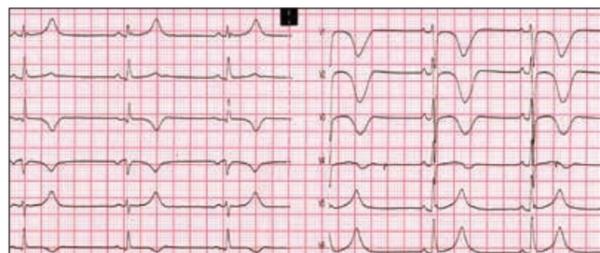


Рис. 1. ЭКГ пациента А. при поступлении в стационар

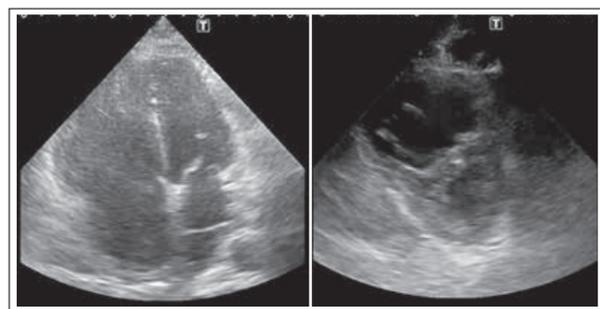


Рис. 2. Результаты ЭхоКГ: признаки острой перегрузки ПЖ

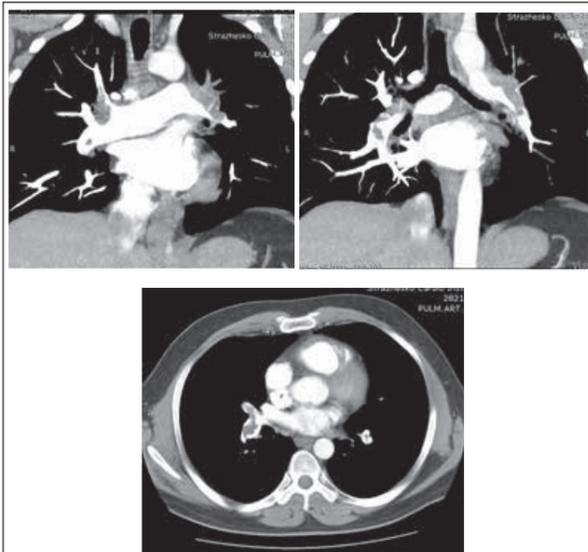


Рис. 3. МСКТ пациента А с признаками тяжелой ТЭЛА

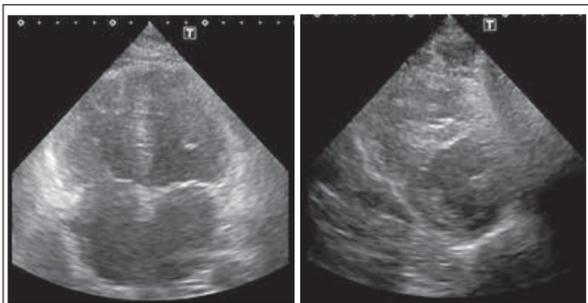


Рис. 4. ЭхоКГ пациента А. сразу после ТЛТ

подозревать эпизод тромбоза глубоких вен (ТГВ) и малосимптомной недиагностированной ТЭЛА после оперативного вмешательства в 2015 г.

Результаты мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ): массивная двусторонняя ТЭЛА с расширением ПЖ. Тромботические массы в правой и левой легочных артериях с распространением на основные разветвления (рис. 3).

По результатам проведенных исследований у пациента был подтвержден диагноз ТЭЛА промежуточно-высокого риска (дисфункция ПЖ на ЭхоКГ и МСКТ и положительный тест на тропонин). На этом основании, а также в связи с отсутствием стабилизации состояния пациента после начала антикоагулянтной терапии низкомолекулярным гепарином (НМГ) пациенту был назначен системный тромболитик. После проведения тромболитической терапии (ТЛТ) состоянию стабилизировалось. Результаты ЭхоКГ после ТЛТ представлены на рисунке 4, который демонстрирует уменьшение размеров ПЖ; ЛЖ – округлой формы в парастернальной позиции.

НМГ (эноксапарин) был отменен на третьи сутки, и назначен новый пероральный антикоагулянт ривароксабан в дозе 15 мг 2 раза в сутки до 21 дня от начала антикоагулянтной терапии, затем – в дозе 20 мг 1 мг/сут. Пациент был выписан на седьмые сутки на фоне антикоагулянтной терапии ривароксабаном.

Важно отметить, что после стабилизации состояния при проведении ультразвукового исследования нижних конечностей у пациента выявлен тромбоз левой подколенной вены с признаками реканализации, в связи с чем была рекомендована консультация сосудистого хирурга и обследование для выявления тромбоза после выписки из стационара.

Вероятной причиной ТГВ нижних конечностей у данного больного стала иммобилизация после проведения хирургического вмешательства. Отсутствие адекватной терапии привело к организации тромба и стало причиной рецидива заболевания. В этом случае не был оценен риск развития ВТЭО перед операцией или не проявлена настороженность после нее – пациента не расспрашивали о соответствующих симптомах и не предупредили о необходимости обращения к врачу при их появлении. Хотелось бы обратить внимание специалистов, что даже относительно молодой возраст пациента – 42 года – не может быть поводом для отказа от стратификации риска развития ВТЭО и проведения тромбопрофилактики: хорошо известно, насколько за последние годы «помолодел» контингент пациентов с различными тромботическими осложнениями, поэтому врач должен ориентироваться не на возраст, а на факторы риска. У пациентов общехирургического профиля в большинстве исследований длительность тромбопрофилактики составляла 5-7 дней. Однако данные ряда исследований свидетельствуют о том, что риск сохраняется по истечении этого срока, а продление профилактики до 1 мес снижает частоту бессимптомного ТГВ на 50-70%.

Клинический случай № 2

Пациентка М., 66 лет, поступила в отделение с жалобами на одышку, слабость, ощущение сердцебиения, перебои в работе сердца. Перечисленные симптомы беспокоили в течение недели.

История болезни: длительный анамнез ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), постоянную терапию не принимает. Дислипидемия. В анамнезе – острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу (явной неврологической симптоматики нет).

За 3 недели до поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии пациентка перенесла мастэктомию по поводу Са левой молочной железы (T4N1M0), до операции прошла курс химиотерапии. Антикоагулянтное лечение до и после операции не получала. На момент поступления в отделение специфической терапии не принимала.

Результаты первичного осмотра

- АД – 128/74 мм рт. ст., ЧСС – 87 уд/мин;
- сатурация кислорода – 95% (без ингаляции);
- дыхание жесткое, хрипов нет;
- шейные вены не набухшие;
- печень +2 см;
- признаков ТГВ нет;
- индекс массы тела = 26 кг/м²;
- в общем анализе крови – гемоглобин 89 г/л.

ЭКГ при поступлении: ритм синусовый, частая предсердная экстрасистолия. Признаки неполной блокады правой ножки пучка Гиса.

Согласно результатам оценки с помощью шкал WELLS и Женевский счет у пациентки со злокачественным новообразованием, недавним хирургическим вмешательством и иммобилизацией – средняя клиническая вероятность развития ТЭЛА (табл. 1, 2).

Результаты ЭхоКГ: признаки острой перегрузки правых отделов сердца – дилатация ПЖ, положительный признак МакКоннелла, признак «60/60» (время ускорения кровотока в стволе легочной артерии <60 мс при наличии градиента трикуспидальной регургитации ≤60 мм рт. ст.).

Результаты теста на D-димер: >1000 нг/мл (при референтном показателе <250 нг/мл).

Результат теста на тропонин: отрицательный.

Результаты МСКТ: по данным МСКТ подтверждена ТЭЛА с наличием тромбов в основных разветвлениях правой и левой ветвей легочной артерии (рис. 5).

У пациентки был подтвержден диагноз ТЭЛА промежуточно-низкого риска и принято решение о назначении нового перорального антикоагулянта с первого дня (с учетом высокого геморрагического риска). Проведение системного тромболитика у данной категории больных не рекомендовано.

Пациенты с развитием ВТЭО на фоне онкопатологии (рак-ассоциированный тромбоз) требуют длительного (не менее 3 мес) назначения НМГ. Однако пациентка отказалась от введения НМГ, поэтому в качестве антикоагулянтной терапии назначен ривароксабан в дозе 15 мг 2 раза в сутки до 21 дня, затем – 20 мг 1 раз в сутки, минимум на 3 мес с последующей оценкой целесообразности продолжения приема.

Таблица 1. Шкала WELLS

Признак	Баллы
Клинические симптомы ТГВ нижних конечностей	3
Альтернативный диагноз менее вероятен, чем ТЭЛА	3
Тахикардия (>100 уд/мин)	1,5
Недавняя иммобилизация или хирургическая операция	1,5
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	1,5
Кровохарканье	1
Злокачественные новообразования	1

Вероятность ТЭЛА: <2 баллов – низкая; 2-6 баллов – средняя; >6 баллов – высокая. У пациентки М. – 5,5 балла.

Таблица 2. Шкала Женевский счет (модифицированная)

Признак	Баллы
Возраст > 70 лет	1
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	3
Злокачественные новообразования	2
Недавняя травма или хирургическая операция	2
ЧСС 75-94 уд/мин	3
>94 уд/мин	5
Кровохарканье	2
Односторонняя боль в нижних конечностях	3
Боль при пальпации по ходу глубоких вен; односторонний отек нижней конечности	4

Вероятность ТЭЛА: 0-3 балла – низкая; 4-10 баллов – средняя; >11 баллов – высокая. У пациентки М. – 7 баллов. Клиническая вероятность ТЭЛА – средняя.

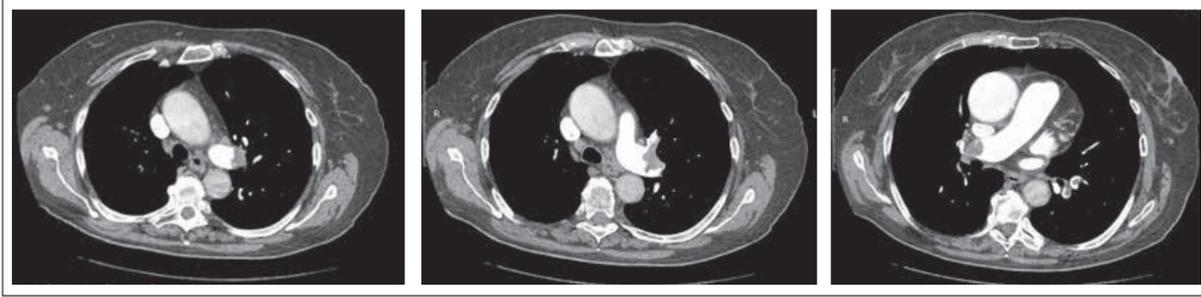


Рис. 5. Результаты МСКТ пациентки М. с признаками ТЭЛА

Данный случай – еще одно свидетельство того, что большинство врачей разных специальностей не проявляют осторожности в отношении риска развития ВТЭО даже в ситуациях, когда факторы риска нет необходимости искать – они явны и требуют обязательной тромбопрофилактики.

ВТЭО являются не только частым осложнением злокачественных опухолей, но и одной из основных причин смерти онкологических пациентов. Проведение химиотерапии резко увеличивает риск развития ВТЭО, и до ее назначения у всех пациентов необходимо оценивать этот риск по шкале Khorana. Помимо химиотерапии, на увеличение риска развития ВТЭО у пациентов с раком влияет

множество других факторов: тип и стадия опухолевого процесса, пожилой возраст, наличие ВТЭО или наследственных тромбофилий в анамнезе. Кроме того, к группе повышенного риска развития ВТЭО относятся пациенты, получающие гормональную терапию, прошедшие хирургическое лечение (длительность оперативного вмешательства свыше 60 мин), лучевую терапию, а также лица, страдающие ожирением и/или сопутствующими заболеваниями.

Необходимость тромбопрофилактики у пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству по поводу злокачественного новообразования, в связи с высоким риском развития ВТЭО бесспорна. При этом начало химиотерапии не является

противопоказанием для продленной тромбопрофилактики, назначенной в связи с проведением оперативного лечения. В рекомендациях субкомитета по гемостазу и опухолям Международного общества по тромбозам и гемостазу (ISTH, 2014) указывается, что профилактика ВТЭО на протяжении всего курса химиотерапии может быть рекомендована пациентам с высоким риском (≥ 3 баллов по шкале Khorana). Профилактику ВТЭО в послеоперационном периоде необходимо продолжать до 28 дней и не прекращать ее в случае назначения химиотерапии; пациентам с факторами риска, госпитализированным для консервативного лечения, профилактику ВТЭО следует проводить в течение 6-14 дней во время лечения; пациентам с высоким риском развития ВТЭО необходимо проводить профилактику в течение амбулаторного курса химиотерапии.

Согласно рекомендациям Американской коллегии торакальных врачей (ACCP, 2012) у пациентов с раком следует проводить тромбопрофилактику на протяжении 4 нед (для сравнения: у пациентов высокого риска без рака – 1 нед), что, к сожалению, практически нигде не применяется в Украине. В соответствии с современными зарубежными рекомендациями таким больным следует назначать нефракционированный гепарин или НМГ, имеющие высокий уровень доказательств.

Таким образом, у пациентки М. были явные показания для проведения тромбопрофилактики, и ее отсутствие могло стоить жизни больной, несмотря на успешную операцию по удалению опухоли.

Комментарий модератора рубрики

Член-корреспондент НАМН Украины, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко:

Представленные клинические случаи объединяет один общий фактор – наличие у пациентов высокого риска развития ВТЭО, который мог быть успешно скорректирован при условии его своевременной стратификации и назначения адекватной тромбопрофилактики. Приходится констатировать, что, несмотря на повышение уровня знаний врачей в области лечения и профилактики ВТЭО, эти знания не применяются в клинической практике.

К сожалению, хирурги, онкологи, терапевты, пульмонологи, гинекологи, пренебрегая оценкой риска развития и профилактикой ВТЭО, практически никогда не имеют возможности видеть последствия столь легкомысленного отношения к реальной угрозе. При развитии ТЭЛА у этих больных их спасением часто занимаются специалисты не хирургического профиля, а кардиологи, работающие в отделениях кардиореанимации (в связи с частой необходимостью дифференциальной диагностики с ОКС), и нам очень хорошо известно, что это тяжелое осложнение развивается, как правило, у пациентов, у которых ранее были явные показания для проведения тромбопрофилактики. При удачном стечении обстоятельств, т.е. если пациента своевременно госпитализируют в отделение с хорошими диагностическими возможностями, ему будет выставлен правильный диагноз, проведено адекватное лечение. Но, очевидно, не стоит напоминать, насколько непрофессионально полагаться на «везение» там, где можно предусмотреть и предотвратить опасность. Тем более, что согласно мировой статистике «везет» очень и очень немногим, а в Украине, по данным той же статистики, в 2016 году ожидается около 120 тысяч новых случаев развития ТЭЛА и ТГВ, а также около 41 тысячи смертей от этого осложнения. Вдумайтесь, какая ответственность лежит на врачах и сколько можно спасти пациентов, которые выжили после тяжелых операций, травм, борются с раком! Недопустимо, чтобы в наше время – время высоких и дорогостоящих медицинских технологий – результаты сложнейших операций оказывались бесполезными, а ожидания пациентов и их близких – напрасными. Объединение усилий врачей разных специальностей для спасения жизни пациента и сохранения ее качества возможно только при соблюдении осторожности в отношении развития ВТЭО, проведении адекватной профилактической антитромботической терапии.

В заключение хотелось бы уделить внимание некоторым вопросам, связанным с назначением продленной антикоагулянтной терапии у пациентов с ТЭЛА, и продемонстрировать алгоритм выбора антикоагулянта на клинических случаях.

Клинический случай № 3

Пациентка А., 72 года. В анамнезе – АГ и сахарный диабет (СД) 2 типа около 15 лет, диабетическая нефропатия, хроническая почечная недостаточность 2 стадии. ИБС, острых нарушений кровообращения, хронической сердечной недостаточности (ХСН) в анамнезе нет. Регулярно получает антигипертензивную терапию и сахароснижающие препараты. Госпитализирована в связи с болью в груди, одышкой, потерей сознания. ЧСС – 140 уд/мин, АД – 105/60 мм рт. ст., частота дыхания – 26/мин. В ходе обследования впервые выявлена фибрилляция предсердий (ФП).

Результаты лабораторных исследований: общий холестерин (ОХС) крови – 5,0 ммоль/л, глюкоза крови – 9,8 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 68 мл/мин/1,72 м².

В ходе обследования был установлен диагноз ТЭЛА. Количество баллов по шкале sPESI – 1, что соответствует как минимум промежуточному риску ранней смерти и означает необходимость назначения антикоагулянтной терапии антагонистом витамина К (АВК) варфарином или инновационным не-АВК пероральным антикоагулянтом (общепринятая аббревиатура – НОАК). Назначение антикоагулянтов было продиктовано также необходимостью профилактики ишемического инсульта: у пациентки были установлены ФП и 4 фактора риска (женский пол, пожилой возраст, АГ, СД), которые в сумме означали наличие 4 баллов (т.е. высокий риск развития инсульта) по шкале CHA₂DS₂-VASc.

Для проведения антикоагулянтной терапии был выбран препарат из группы НОАК – ингибитор фактора Ха ривароксабан. Использование НОАК является наиболее удобным при необходимости обеспечения быстрой и выраженной антикоагуляции, а развитие ТЭЛА относится именно к таким ситуациям. Менее предпочтительно применение АВК варфарина, эффект которого проявляется через 24 ч, а пик действия наступает только через 96 ч после начала терапии. Для адекватной и быстрой антикоагуляции варфарин необходимо применять в сочетании с быстродействующими агентами, такими как НМГ, которые назначаются до того момента, когда МНО достигнет значений ≥ 2 , но как минимум на 5 дней. Для лечения ТЭЛА был сделан выбор в пользу ривароксабана, опираясь на данные клинического исследования (EINSTEIN-PE), в котором на большой популяции пациентов (n=4832) доказана его эффективность в лечении ТЭЛА при обеспечении ранней регрессии тромба – на 21-й день. Эффективность ривароксабана не уступала таковой стандартного подхода – эноксапарин + АВК. При этом ривароксабан продемонстрировал большую безопасность, снизив риск развития больших кровотечений, в том числе у пациентов с нарушенной функцией почек. Эффективность

в лечении ТЭЛА других доступных в нашей стране НОАК – аписабана и дабигатрана – анализировали только в рамках субанализов исследований. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению ТЭЛА ривароксабан может быть назначен пациентам промежуточно-высокого риска после стабилизации гемодинамики и пациентам низкого и промежуточно-низкого риска как с первого дня (кроме случаев ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой и необходимости проведения тромболитической или легочной эмболэктомии), так и после курса НМГ.

Кроме того, ривароксабан – единственный НОАК, ассоциирующийся со значительным снижением риска развития системных эмболий вне центральной нервной системы у пациентов с ФП (снижение относительного риска на 77% в исследовании ROCKET-AF). Таким образом, ривароксабан был адекватным выбором для лечения данной больной. Препарат назначили в дозе 15 мг 2 раза в сутки на 21 день. Интенсивность антикоагулянтной терапии в первые три недели после развития ТЭЛА обусловлена высоким риском рецидивов в первые 3-4 недели после первичного эпизода ТЭЛА и ТГВ (B.L. Limone et al., 2013). Пациентка находилась под наблюдением в течение 10 дней, затем выписана с рекомендацией о консультации через 10 дней.

Клинический случай № 4

Пациент К., 64 года. Анамнез: ИБС: стабильная стенокардия напряжения, II функционального класса. СН 0. Хронический гломерулонефрит, смешанная форма, хроническая болезнь почек ЗБ.

Результаты лабораторных исследований: ОХС – 5,6 ммоль/л, глюкоза крови – 4,8 ммоль/л, СКФ – 40 мл/мин/1,72 м².

В ходе обследования был установлен диагноз ТЭЛА и принято решение о проведении антикоагулянтной терапии с использованием ривароксабана в дозе 15 мг 2 раза в сутки на протяжении 21 дня без начальной терапии гепарином. Фармакокинетический профиль ривароксабана обеспечивает скорость развития антикоагулянтного эффекта, сопоставимую с таковой при использовании подкожных инъекций эноксапарина.

Следует отметить, что в данной ситуации отсутствовала необходимость в коррекции начальной дозы ривароксабана: схема 15 мг 2 раза в сутки может применяться у пациентов с легкой и средней степенью почечной дисфункции. В исследованиях EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE данный режим приема ривароксабана ассоциировался со значительным снижением риска кровотечений у таких больных. Противопоказанием для назначения ривароксабана может служить только тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина <15 мл/мин).

Через 21 день пациентке А. и пациенту К. было рекомендовано продление антикоагулянтной профилактики с переходом на дозу ривароксабана 20 мг 1 раз в сутки. Доза ривароксабана 20 мг 2 раза в сутки может применяться у пациентов с клиренсом креатинина >30 мл/мин с обычной частотой врачебного контроля – 1 раз в 6 мес. Продолжение приема перорального антикоагулянта показано в связи с сохранением риска рецидива ВТЭО после ТЭЛА в течение длительного периода – как свидетельствуют данные зарубежных исследований, этот риск не исчезает полностью даже через 10 лет после развития первого события (Konstantinides et al., 2014; Prandoni et al., 2007).

Важно, что, назначая ривароксабан, мы обеспечиваем не только эффективную антикоагуляцию на длительный срок у пациентов с высоким риском развития ВТЭО, но и приемлемую безопасность терапии, что подтверждают данные исследования EINSTEIN-EXT (продленная терапия ривароксабаном до 6-12 мес) и реальной клинической практики (проспективное исследование XALIA). На сегодня НОАК признаны оптимальной альтернативой АВК для обеспечения длительной антикоагулянтной защиты, что связано в первую очередь с трудностями в соблюдении правил проведения терапии варфарином в реальной практике. В свою очередь, нарушение этих правил ассоциируется с высоким риском развития как ВТЭО, так и кровотечений во время лечения варфарином.

Эксперты Американского общества торакальных врачей (The American College of Chest Physicians – CHEST) в обновленном руководстве по антитромботической терапии при венозном тромбозе (2016) указывают, что для длительного лечения – в первые 3 месяца – ТГВ или ТЭЛА без злокачественного новообразования НОАК предпочтительнее АВК. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) 2014 года по выбору антикоагулянта у пациентов с ФП у всех новых больных следует отдавать предпочтение НОАК. Решение относительно длительности терапии принимается с учетом индивидуального тромбоземболического и геморрагического риска.

В заключение следует отметить, что успех длительной антикоагулянтной терапии во многом зависит от знаний клинициста, образованности пациента и обоюдного стремления к сотрудничеству. В случае использования АВК к этим факторам следует добавить еще один – наличие доступной и надежной лаборатории, что не всегда можно обеспечить в наших реалиях. При несоблюдении этих условий антикоагулянтная терапия окажется не только бесполезной, но и опасной для жизни пациента.

Подготовила Наталья Очеретяная



Тромбозы и эмболии в практике кардиолога: нерешенные проблемы и новые подходы

19 апреля в г. Киеве состоялась интерактивная сессия «Современные подходы к антитромботической терапии» с участием в режиме конференц-связи врачей аудиторий в городах Днепрпетровске, Львове, Одессе и Харькове. Организаторами научного события выступили Ассоциация кардиологов Украины, Ассоциация по неотложной кардиологии, Ассоциация исследователей Украины и Международная школа по тромбозам и эмболиям. Работу сессии открыл приветственным словом академик НАМН Украины, Президент Ассоциации кардиологов Украины, директор ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Николаевич Коваленко. Главным событием стала лекция зарубежного гостя – профессора клинической кардиологии Джона Камма (медицинская школа Университета св. Георгия, г. Лондон, Великобритания). Профессор Камм – почетный член и член правления ряда международных профессиональных обществ, в том числе Европейского общества кардиологов, соавтор рекомендаций и национальных стандартов по диагностике и лечению аритмий, острого коронарного синдрома (ОКС). В содержательной лекции авторитетный ученый прокомментировал некоторые противоречивые вопросы профилактики тромбоземболизма, связанного с фибрилляцией предсердий (ФП).



По данным многочисленных эпидемиологических исследований, в популяциях развитых стран сохраняется тенденция к росту распространенности ФП – отмечается двукратное повышение этого показателя каждые 50 лет,

что объясняется увеличением продолжительности жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и старением населения. Вместе с тем не известно точное количество лиц с ФП, поскольку эта аритмия часто протекает бессимптомно и имеет непостоянный характер. Поэтому мы должны при любой возможности использовать простые методы скрининга на наличие ФП – оценивать пульс и выполнять электрокардиографию у всех пациентов старше 65 лет, что отражено в действующих европейских рекомендациях.

Как известно, наличие ФП ассоциируется с повышенным риском развития ишемического инсульта (ИИ) и других тромбоземболических осложнений. Для оценки этого риска была разработана простая клиническая шкала, которая претерпела несколько модификаций и сегодня известна как CHA₂DS₂-VASc. Каждому из факторов риска развития инсульта присваивается 1 или 2 балла: женский пол (1 балл), возраст 65-74 года (1 балл) или ≥75 лет (2 балла), гипертензия (1 балл), застойная сердечная недостаточность – СН (2 балла), сахарный диабет (1 балл), перенесенный инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА) или тромбоземболия в анамнезе (2 балла), заболевания сосудов (ишемическая болезнь сердца – ИБС, расслоение аорты, заболевания периферических артерий – 1 балл). Оценки по этой шкале хорошо коррелируют с показателями частоты инсультов, полученными в эпидемиологических исследованиях (G.Y.H. Lip et al., 2009; J.B. Olesen et al., 2011). Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ФП (ESC, 2012) при оценке по шкале CHA₂DS₂-VASc 0 баллов (мужчина моложе 65 лет с изолированной ФП без дополнительных факторов риска) антитромботическая терапия не показана, так как риск развития инсульта у таких пациентов минимален – от 0 до 0,78% в год. Если оценка по шкале CHA₂DS₂-VASc составляет ≥2 баллов, однозначно показана профилактика инсульта с помощью оральных антикоагулянтов, поскольку риск развития инсульта составляет ≥3% в год. Противоречия возникают в вопросах ведения пациентов с промежуточным риском.

Как вести пациентов с оценкой 1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc?

1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc соответствует риску развития инсульта от 1,3 до 2,01% в год. Рекомендации ESC для этой группы пациентов сформулированы не так

категорично: «рассмотреть возможность приема оральных антикоагулянтов, основываясь на оценке риска возникновения геморрагических осложнений и принимая во внимание предпочтения пациента». Пороговое значение годового риска, при котором польза от назначения антикоагулянтов начинает преобладать над риском, при назначении антагонистов витамина К – АВК (например, варфарина) составляет 1,7% в год, а для новых оральных антикоагулянтов (НОАК) этот порог еще ниже – 0,9% в год. Различия обусловлены меньшим риском развития осложнений антикоагуляции, то есть кровотечений, при использовании новых препаратов по сравнению с АВК. Таким образом, пациенты с оценкой 1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc (риск развития инсульта от 1,3 до 2,01% в год) действительно могут получить пользу от антикоагулянтной терапии при отсутствии противопоказаний. Тем не менее величина риска, при которой следует назначать антикоагулянты, остается предметом дискуссий. Так, по данным шведского национального реестра, включившего более



140 тыс. пациентов с ФП (L. Friberg et al., 2015), годовая частота ИИ у лиц с оценкой 1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc составила 0,6% в год, а всех тромбоземболических событий вместе взятых (ИИ, ТИА, тромбоземболии легочной артерии – ТЭЛА) – 0,9% в год, что соответствует пограничному соотношению польза/риск для НОАК. Поэтому у пациентов с оценкой 1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc следует учитывать, какой из факторов риска формирует этот балл. Например, пациенты старше 65 лет или пациенты с застойной СН должны рассматриваться как потенциальные кандидаты на проведение антикоагулянтной терапии.

Из-за этого противоречия в оценках риска по шкале CHA₂DS₂-VASc продолжается поиск дополнительных критериев для принятия решения о назначении антикоагулянтов. По данным исследования RE-LY, в котором изучали эффективность терапии дабигатраном по сравнению с варфарином, уровни тропонина и натрийуретического пептида (NT-proBNP) достоверно коррелировали с частотой инсульта и других тромбоземболических событий (Z. Hijazi et al., 2012). Было предложено скомбинировать эти биомаркеры с наиболее ценными клиническими критериями. В результате появилась новая шкала оценки риска тромбоземболических осложнений у пациентов с ФП – шкала BEST. В ней учитываются

анамнез инсульта, уровни NT-proBNP, тропонина I и возраст пациента. В настоящее время шкала проходит валидизацию в клинических исследованиях.

Означает ли оценка 0 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc отсутствие риска?

Согласно действующим рекомендациям врачи не должны назначать таким пациентам антикоагулянтную терапию. Однако по данным реестра PINNACLE, который ведется Американской коллегией кардиологов и включает сведения об около 360 тыс. больных с ФП, практически каждый второй пациент с оценкой по шкале CHA₂DS₂-VASc 0 баллов получает антикоагулянты. Решение о назначении антикоагулянтной терапии врачи принимают исходя из возраста больного (несмотря на то что он составляет <65 лет) и наличия у него избыточной массы тела (J.C. Hsu et al., 2015). И хотя ожирение не входит в оценочные шкалы, согласно данным некоторых реестров повышенный индекс массы тела действительно ассоциируется с риском развития инсульта.

Как выбирать оральные антикоагулянты?

В этой части лекции профессор Камм прокомментировал общие и отличительные характеристики НОАК. Они представлены в таблице.

Общие свойства НОАК

- Быстрота действия: антикоагуляция достигается через 1-4 ч после приема дозы НОАК в отличие от варфарина, эффект от применения которого устанавливается в течение нескольких дней или недель.
- Короткий период полувыведения (12-14 ч), что намного меньше, чем у варфарина (5 дней).

На практике это означает, что, начиная принимать НОАК, пациент сразу же получает защиту от тромбозов, но прекращая прием препарата, он эту защиту так же быстро теряет. Поэтому важно не пропускать прием очередной дозы, чтобы обеспечить постоянное состояние гипокоагуляции.

- В выведении НОАК через слизистые оболочки (в кишечнике, мочеполовой

системе, носовой полости) участвует транспортный Р-гликопротеин. Поэтому местные кровотоки чаще возникают при приеме НОАК, чем варфарина.

Различия между НОАК

Именно они имеют значение при выборе препарата для конкретного пациента.

- Пути выведения. Дабигатран выводится почками на 80%, другие НОАК – примерно на 30%. С другой стороны, метаболизм апиксабана и ривароксабана намного сильнее, чем дабигатрана, и зависит от работы ферментных систем печени. Это следует учитывать при выборе препарата для пациентов с почечной или печеночной недостаточностью.

Кроме того, скорость выведения почками определяет длительность поддержания терапевтической концентрации препарата в крови, а значит, и постоянство профилактического эффекта. Например, у пациентов с нормальным клиренсом креатинина (>80 мл/мин) профилактический эффект эдоксабана в отношении инсульта в дозах 30 и 60 мг/сут оказался менее выраженным, чем у варфарина, а по мере снижения клиренса креатинина преимущества эдоксабана в профилактике инсульта возрастали.

- Режим приема: один или два раза в сутки. Однократный прием препарата, безусловно, удобнее и может компенсировать забывчивость пациента.

Сравнительные исследования НОАК не проводились. Как же выбрать оптимальный препарат для пациента? Следует обратить внимание на профили побочных эффектов и результаты исследований в различных подгруппах больных. Например, пациентам с хроническими заболеваниями почек не подходит дабигатран, а остальные НОАК необходимо применять в низких дозах: 2,5 мг апиксабана, 15 мг ривароксабана и 30 мг эдоксабана. Пациентам с высоким риском кровотечений (оценка по шкале HAS-BLED >3 баллов) следует назначать препараты, которые продемонстрировали самую низкую частоту геморрагических осложнений, – апиксабан, дабигатран 110 мг или эдоксабан.

Насколько НОАК эффективнее и безопаснее варфарина?

Результаты метаанализа четырех исследований эффективности тромбопрофилактики с участием более 71 тыс. пациентов с ФП (RE-LY с дабигатраном, ROCKET-AF с ривароксабаном, ARISTOTLE с апиксабаном и ENGAGE TIMI 48 с эдоксабаном) подтвердили достоверное преимущество НОАК перед варфарином в снижении общей смертности: дополнительно на 10%, а относительно плацебо – на 33%. Частота геморрагического инсульта и внутричерепных кровоизлияний в группах НОАК (объединенные данные) была наполовину ниже, чем в группах варфарина (C. Ruff

Таблица. Характеристики НОАК

	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан*
Мишень действия	IIa (тромбин)	Xa	Xa	Xa
Биодоступность, %	3-7	80 с пищей	50	62
Время достижения C _{max} , ч	1-3	2-4	3-4	1-2
Период полувыведения, ч	12-17	5-13	12	8-10
Выведение почками, %	80	33	27	50
Транспортеры	Р-гликопротеин	Р-гликопротеин	Р-гликопротеин	Р-гликопротеин
Метаболизация системой CYP, %	нет	32	<32	<4
Связывание с белками плазмы, %	35	92-95	87	40-59
Режим приема	2 раза в сутки	1 раз в сутки	2 раза в сутки	1 раз в сутки

*Эдоксабан не зарегистрирован в Украине. – Прим. ред.

C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови.

CYP – печеночные ферменты системы цитохрома P450.

et al., 2014). Частота желудочно-кишечных кровотечений в группах НОАК, наоборот, была выше, чем в группах варфарина, — на 25%. Только аписабан в исследовании ARISTOTLE обеспечивал снижение частоты желудочно-кишечных кровотечений. Что касается профилактики ИИ, то, по данным метаанализа, применение НОАК практически не улучшает результат, полученный на фоне приема варфарина. Однако есть и исключение: при использовании дабигатрана в исследовании RE-LY отмечено снижение частоты ИИ.

Опираясь на данные этого метаанализа, авторы ряда рекомендаций считают назначение НОАК более предпочтительным по сравнению с применением варфарина у пациентов с неклапанной ФП. Это отражено в европейских, канадских рекомендациях, руководстве Американской коллегии торакальных врачей (ACCP), а также в японских и азиатско-тихоокеанских рекомендациях.

Изменения в рекомендациях влияют на реальную практику. По данным международного регистра GARFIELD-AF, который ведется с 2010 г. и на сегодняшний день включает сведения о почти 40 тыс. пациентов с ФП, частота решений врачей о начале антикоагулянтной терапии препаратами класса НОАК повысилась с 4,2% в первой когорте (2010–2011 гг.) до 37,0% в последней включенной в анализ когорте пациентов (2014–2015 гг.). На этом фоне частота назначений варфарина и ацетилсалициловой кислоты (АСК) постепенно снижается. Однако общий охват терапией не увеличивается: 12,4% пациентов с ФП до сих пор не получают никакой тромбопрофилактики, несмотря на то что частота назначений всех антикоагулянтов за 5 лет возросла с 57,5 до 71,0% (рис. 1).

Какова вероятность того, что пациент с ФП будет принимать назначенный антикоагулянт?

Низкая приверженность к приему назначенной терапии является актуальной клинической проблемой, и антикоагулянты — не исключение. Ретроспективный анализ страховых баз данных, выполненный в США, показал, что в течение первого года терапии варфарином прекращают более 60% пациентов. В этом отношении НОАК обладают определенными преимуществами: аписабан прекращали принимать менее 40% пациентов.

Кроме низкой приверженности, существует проблема пропуска приема очередной дозы, а это чревато потерей профилактического эффекта, ведь всем НОАК свойственны небольшие периоды полувыведения. Анализ обращений в аптеки с рецептами на дабигатран, проведенный в когорте 5376 пациентов с 2010 по 2012 г., показал, что каждый третий пациент получал препарат в количестве, не покрывающем 80% дней приема, и в этой подгруппе уже в первый год отмечалось увеличение частоты случаев инсультов и повышение уровня общей смертности на 13% (S. Shore et al., 2015).

Как часто возникают кровотечения при приеме НОАК?

Недооцененный риск кровотечений на фоне приема НОАК, в частности дабигатрана, стал поводом для скандалных разоблачений в 2013 г., которые приобрели общественный резонанс в США. Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарственных препаратов (FDA) было инициировано исследование профиля пользы и риска этого препарата, основанное на данных 134 тыс. пользователей страховой программы Medicare. Исследование подтвердило повышение риска больших желудочно-кишечных кровотечений на 28% на фоне приема дабигатрана по сравнению с применением варфарина, несмотря на явные преимущества в профилактике геморрагического инсульта и снижении общей смертности на 14% (D.J. Graham et al., 2014). Принимая во внимание повышение частоты кровотечений, наблюдаемое в исследовании RE-LY и вышеупомянутом метаанализе (C. Ruff et al.), угроза развития кровотечений при приеме НОАК действительно существует. Вместе с тем заслуживает внимания сравнительные результаты исследования ROCKET-AF

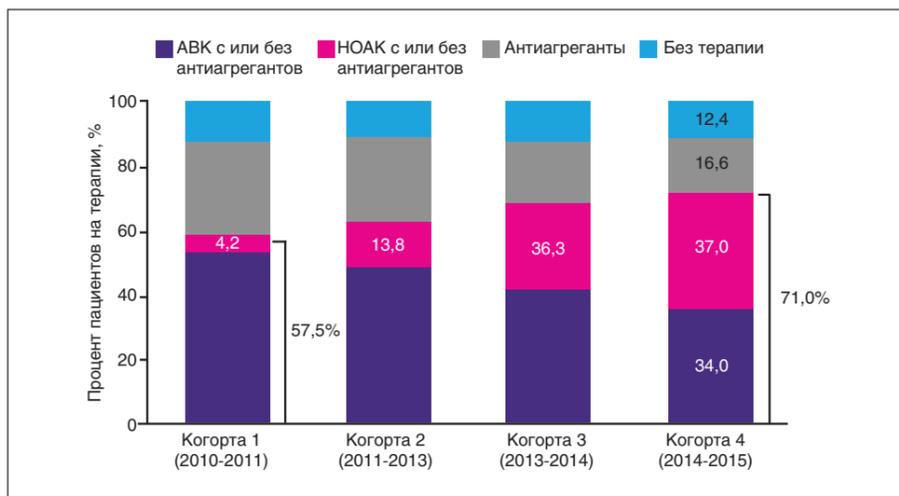


Рис. 1. Эволюция назначений антикоагулянтной терапии пациентам с впервые диагностированной ФП по данным регистра GARFIELD-AF

и исследования эффективности и безопасности терапии ривароксабаном в реальной практике — XANTUS (A.J. Camm et al., 2015). По данным исследования ROCKET-AF, у пациентов с высоким риском развития инсульта (3,5 балла по шкале CHADS₂, 55% из которых имели перенесенный инсульт в анамнезе) большие кровотечения возникли с частотой 3,6 случая на 100 пациенто-лет лечения ривароксабаном. Согласно данным исследования XANTUS в реальной практике у пациентов с риском развития инсульта 2 балла и долей перенесенного инсульта 19% частота больших кровотечений была меньшей — 2,1 случая на 100 пациенто-лет. Таким образом, геморрагический риск в реальной практике даже уменьшился. Также существенно снизилась частота инсультов, внутримозговых кровоизлияний и желудочно-кишечных кровотечений.

Как вести пациента, которому одновременно показана антикоагулянтная и антиагрегантная терапия?

Этот вопрос является самым дискуссионным и вызывает много противоречий, но очень важен для практики. Например, пациент с ФП уже принимает варфарин для профилактики инсульта. Но он страдает ИБС, и на определенном этапе требуется плановая реваскуляризация миокарда или развивается инфаркт миокарда, после которых показана двойная антиагрегантная терапия клопидогрелем и АСК.

В исследовании WOEST сравнивались результаты двойной (варфарин + клопидогрель) и тройной терапии (варфарин + клопидогрель + АСК) у пациентов, которым выполняли стентирование коронарных артерий (ФП у 69% участников). Частота кровотечений на фоне тройной терапии увеличилась по сравнению с двойной терапией, что не удивительно. Не лучше выглядят и результаты, полученные в отношении вторичных конечных точек: в группе тройной терапии чаще регистрировали инфаркты,

инсульты, тромбозы стента (M.J.W. Dewilde et al., 2013). Несмотря на то что это было небольшое исследование, его результаты заставили сомневаться в целесообразности назначения тройной терапии. Однако экспертные общества в своих рекомендациях предлагают для практики довольно сложные схемы терапии, начиная с тройной. Так, в консенсусе ESC/EHRA/EAPCI (G.Y.H. Lip et al., 2014) по антитромботической терапии у пациентов с неклапанной ФП, у которых развивается ОКС или выполняется чрескожное вмешательство (ЧКВ) на коронарных артериях, предписано назначать тройную терапию: оральные антикоагулянт + клопидогрель 75 мг/сут + АСК 75–100 мг/сут. То есть, если пациент уже принимает антикоагулянт по поводу ФП, присоединяется антиагрегантная терапия. Длительность тройной терапии зависит от величины риска кровотечений, определяемой по шкале HAS-BLED: 6 мес при оценке 0–2 балла и 4 мес при оценке ≥ 3 баллов. После этого до 1 года рекомендуется продолжить двойную терапию (антикоагулянт + клопидогрель или АСК), а по истечении этого срока — оставить пациента на пожизненной терапии оральными антикоагулянтами.

Несколько иная схема предлагается в недавно обновленном практическом руководстве EHRA (H. Heidbuchel et al., 2015) по антитромботической терапии у пациентов с ФП, у которых развивается ОКС или выполняется ЧКВ. Лектор настоятельно рекомендует ознакомиться с этим документом. Длительность тройной терапии после выписки различается в зависимости от того, выполнялось ли плановое стентирование (1 мес), или по поводу ОКС (до 6 мес). Кроме того, выделены дополнительные критерии сокращения или продления комбинированной терапии (рис. 2).

Действительно ли нет альтернативы варфарину у пациентов с клапанной ФП?

Под клапанной ФП следует понимать только ФП, которая развивается у пациентов

с выраженным митральным стенозом или протезированными механическими клапанами сердца. Исследование RE-ALIGN, в котором сравнивали терапию дабигатраном и варфарином у пациентов с механическими клапанами, было досрочно остановлено после набора 252 участников из-за очевидного роста частоты случаев тромбозов механических событий и кровотечений в группе дабигатрана (J.W. Eikelboom et al., 2013). В одной из последних публикаций, посвященных вопросам выбора антикоагулянтов для разных категорий пациентов с ФП (H.C. Diener et al., 2016), авторы отмечают безальтернативность варфарина в случаях механических клапанов или митрального стеноза из-за отсутствия доказательной базы для НОАК. В то же время у пациентов с любой другой клапанной патологией, например с недостаточностью митрального, аортального или трехстворчатого клапанов, аортальным стенозом, а также с биопротезами клапанов можно использовать для тромбопрофилактики любой из оральных антикоагулянтов. К первой линии авторы относят ривароксабан и аписабан, ко второй — дабигатран и эдоксабан.

В ходе метаанализа исследований III фазы всех НОАК, кроме эдоксабана, в сравнении с варфарином не обнаружены достоверные различия в частоте инсультов и кровотечений у пациентов с или без клапанной патологии сердца (S.H. Hohnloser, R.D. Lopes, 2014). Исключением стала более высокая частота кровотечений у пациентов с клапанной патологией сердца на фоне терапии ривароксабаном ($p=0,034$ в сравнении с пациентами без патологии клапанов). Этому на сегодня нет объяснения. Недавно на конгрессе Американской коллегии кардиологов были оглашены результаты аналогичного анализа по эдоксабану: частота инсультов и общая смертность у пациентов с или без клапанной патологии сердца не отличались на фоне приема указанного препарата (G. Renda et al., 2016).



Является ли ФП маркером вероятности или механизмом повышения риска развития инсульта?

Если ФП — это механизм развития инсульта, то его устранение должно приводить к снижению риска. В ряде исследований показано, что у пациентов с пароксизмальной ФП риск инсульта ниже, чем при постоянной форме аритмии. В канадском наблюдательном популяционном исследовании сравнивали частоту инсультов в 16 325 парах пациентов, тщательно подобранных по всем характеристикам и отличавшихся только стратегией лечения ФП. Стратегия контроля ритма ассоциировалась с уменьшением частоты инсультов на 23% по сравнению со стратегией контроля частоты сердечных сокращений (M.A. Tsadok et al., 2013). По данным ретроспективного анализа с участием 37 908 пациентов, абляция субстрата ФП ассоциировалась с существенным снижением частоты инсульта в последующие 3 года независимо от величины риска по шкале CHADS₂ по сравнению с пациентами, которым абляция не проводилась (J.T. Bunch et al., 2013). Однако следует отметить, что в проспективных исследованиях этот вопрос не изучался. С другой стороны, анализируя результаты ряда исследований, можно заключить, что те факторы, которые повышают риск развития инсульта у пациентов с ФП, повышают его и у пациентов без ФП. Иными словами, ФП является одним из многочисленных факторов риска, которые в совокупности формируют общую вероятность мозговой катастрофы.

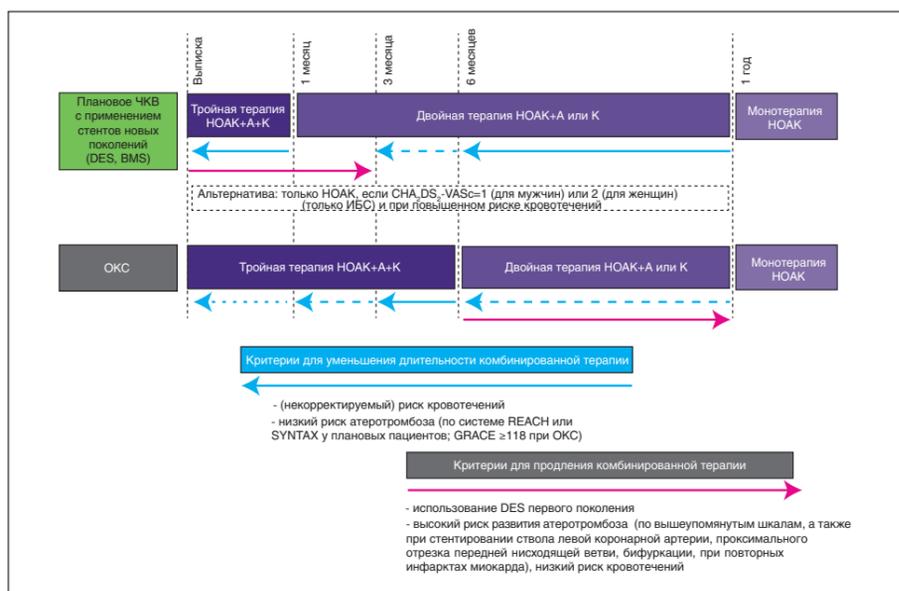


Рис. 2. Критерии длительности антитромботической терапии с применением НОАК у пациентов с ФП, перенесших ОКС или стентирование
DES — стент с лекарственным покрытием; BMS — механический стент; А — ацетилсалициловая кислота; К — клопидогрель.

Продолжение на стр. 24.

Тромбозы и эмболии в практике кардиолога: нерешенные проблемы и новые подходы

Продолжение. Начало на стр. 22.

Член-корреспондент НАМН Украины, президент Украинской ассоциации по неотложной кардиологии, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко посвятил свою лекцию проблеме венозного тромбоза (ВТЭ).



Понятие ВТЭ на сегодняшний день включает два состояния – тромбоз глубоких вен (ТГВ) и ТЭЛА, причиной которых являются соответственно окклюзия вены образовавшимся в ней тромбом или эмболизация легочных

артерий тромбом, мигрировавшим из венозной системы в малый круг кровообращения.

В Европе от ВТЭ ежегодно умирает более 500 тыс. человек, а мировые потери оцениваются в 3 млн человек (А.Т. Cohen et al., 2007). Это мультидисциплинарная проблема, которую необходимо рассматривать с точки зрения преемственности оказания помощи. На разных этапах больных ведут сосудистые хирурги, кардиологи, кардиохирурги, реаниматологи. Зачастую у пациентов с клинически очевидным ТГВ присутствует и недиагностированная асимптомная ТЭЛА. К кардиологам поступают больные с сердечной недостаточностью, осложненной пневмонией и легочной гипертензией, после лечения ТГВ у хирургов, и при тщательном обследовании подтверждается диагноз ТЭЛА.

По данным анализа регистров шести европейских стран, только у 7% больных, которые умерли от ТЭЛА, это состояние было диагностировано при жизни (Konstantinides et al., 2014). Большую часть в структуре смертности занимает недиагностированная ТЭЛА – 59%, а еще 34% приходится на внезапную смерть от ТЭЛА (например, по причине фибрилляции желудочков). В Украине подобные исследования не проводились, но анализ европейских и американских данных в пересчете на численность населения позволяет предположить, что в нашей стране в 2016 г. ожидается порядка 120 тыс. новых случаев ТЭЛА, из них около 41 тыс. – фатальных. Это практически столько же, сколько за год в Украине происходит инсультов (125 тыс.).

Существует стереотип, что ВТЭ более характерны для хирургической практики. Однако по данным зарубежных коллег, 50-70% симптомных ВТЭ и 70-80% фатальных ТЭЛА регистрируют у пациентов терапевтического профиля. Нераспознанная ВТЭ – причина смерти 10% пациентов в терапевтических стационарах (W.H. Geerts et al., 2008). Несмотря на то что в рекомендациях сделан акцент на госпитальной профилактике, 75% всех

случаев ТГВ и ТЭЛА регистрируются после выписки из стационара, причем статистика по времени развития тромбоза эмболических осложнений практически одинакова среди пациентов хирургического и терапевтического профилей (F.A. Spencer et al., 2007).

Можно выделить три группы факторов риска ВТЭ: острые заболевания (инфаркт миокарда, пневмония, СН), клинические факторы (возраст, наличие ВТЭ в анамнезе, иммобилизация и др.) и генетические (врожденные нарушения гемостаза). Для оценки риска развития ВТЭ и принятия решения о назначении антикоагулянтной терапии у госпитализированных больных терапевтического профиля существует клиническая шкала Падуа. Учитывается 11 факторов риска, каждый из которых оценивается от 1 до 3 баллов. Сумма баллов ≥ 4 означает высокий риск развития ВТЭ, при котором показана антикоагулянтная терапия на срок 6-14 дней (см. тематический выпуск «Кардиология. Ревматология. Кардиохирургия», № 2, 2016 г. – Прим. ред.).

В очередной раз хотелось бы напомнить врачам, что очень важно правильно интерпретировать понятие «ограниченная подвижность». Это не только полная иммобилизация, но и ограничение, характерное для терапевтического стационара – постельный режим на 3 дня и более с возможностью посещать туалет и ванную. Причем до момента госпитализации многие пациенты уже имеют этот фактор риска, поскольку до обращения за медицинской помощью они несколько дней находились на домашнем постельном режиме, например, при декомпенсации СН, пневмонии и т.п.

Типичная ошибка – недооценка риска развития ВТЭ у пациентов с заболеваниями, обусловленными артериальным тромбозом (ИБС, инфаркт миокарда). Согласно Европейским рекомендациям по ведению пациентов с острым коронарным синдромом (ESC, 2015) после выполнения ЧКВ следует прекратить введение антикоагулянтов, если нет другой причины для его продолжения. Однако высокий риск развития венозных тромбозов как раз является такой причиной. Например, пациенту с застойной СН, перенесшему ОКС и реваскуляризацию в возрасте старше

70 лет и находящемуся в стационаре на постельном режиме более 3 дней, по шкале Падуа выставляется 5 баллов, что соответствует высокому риску развития ВТЭ. В этом случае после ЧКВ следует продолжить антикоагулянтную терапию до 6-14 дней.

В профилактике ВТЭ у госпитализированных пациентов терапевтического профиля доказана эффективность эноксапарина (40 мг/сут, исследование MEDENOX), дальтепарина (5000 МЕ/сут, исследование PREVENT) и фондапаринукса (2,5 мг/сут, исследование ARTEMIS). Плацебо-контролируемые исследования показали, что при активной тактике можно предотвратить практически 50% случаев ТГВ или ТЭЛА.

Использование нефракционированного гепарина с целью профилактики ВТЭ на сегодняшний день не приемлемо, поскольку, как продемонстрировали исследования (ESSENSE, INTERACT, SYNERGY), у 68% больных показатели коагуляции были выше или ниже терапевтических. Неуправляемая антикоагуляция на фоне острого заболевания вызывает реальную угрозу кровотечений. Еще в начале 2000-х годов были убедительно доказаны преимущества применения эноксапарина в режиме 40 мг 1 раз в сутки над традиционными инфузиями гепарина по 5000 МЕ 3 раза в сутки у тяжелых терапевтических больных с СН или респираторными заболеваниями (исследование THE-PRINCE).

Подходы к лечению уже развившихся ВТЭ отличаются от первичной профилактики. Эноксапарин, надропарин, дальтепарин и фондапаринукс в более высоких дозах, чем профилактические, одобрены в Европе для лечения пациентов с ТЭЛА. Новые возможности терапии острых ВТЭ связаны с внедрением прямых оральных антикоагулянтов, которые по инерции называют новыми оральными антикоагулянтами (НОАК). Все они продемонстрировали эффективность в длительных контролируемых исследованиях у пациентов с ТГВ и ТЭЛА: дабигатран – в исследованиях RECOVER I и RECOVER II, эдоксабан – в исследованиях Hokusai-VTE, ривароксабан – в исследованиях EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE, апиксабан – в исследовании AMPLIFY.

На практике важно соблюдать рекомендованные схемы антикоагулянтной терапии при ВТЭ, которые различаются в зависимости от используемых препаратов (рис. 3). Терапию АВК (варфарином) следует начинать на фоне введения гепарина. Гепарины нужны как «прикрытие» в первые 5-7 дней, пока не будет подобрана оптимальная доза варфарина, обеспечивающая значение международного нормализованного отношения (МНО) в терапевтическом диапазоне 2,0-3,0. Дабигатран в стандартной дозе 150 мг дважды

в сутки назначается после 5-7 дней инъекций гепаринов. Ривароксабан и апиксабан можно назначать пациентам низкого риска в режиме монотерапии без прикрытия гепарином. Однако на практике подтверждение диагноза ТЭЛА требует некоторого времени, в течение которого пациенту вводится нефракционированный гепарин, а после подтверждения диагноза назначается ривароксабан или апиксабан.

В новых рекомендациях по анти-тромботической терапии ВТЭ Американской коллегии торакальных врачей (февраль 2016 г.) впервые сделан акцент на преимуществах НОАК перед варфарином для длительного лечения (первые 3 мес) ТГВ или ТЭЛА у пациентов без злокачественных новообразований.

Вероятно, это связано с данными о меньшем риске кровотечений на фоне приема ривароксабана по сравнению с терапией эноксапарином и АВК (исследование EINSTEIN-PE). Важно и то, что в группе ривароксабана реже возникали большие кровотечения у пациентов с легкой и средней степенью нарушения функции почек. По данным регистра XALIA, применение ривароксабана в реальной клинической практике ассоциируется с меньшей частотой кровотечений по сравнению с традиционной антикоагулянтной терапией даже в тех странах, где достаточно хорошо контролируется показатель МНО на фоне терапии варфарином (W.P. Ageno et al., 2015). На сегодняшний день лидерами по этому показателю являются Канада, Великобритания и Швеция.

Что касается продолжительности антикоагулянтной терапии, то согласно рекомендациям ESC (2014) при ТЭЛА она должна составлять не меньше 3 мес, а у пациентов с идиопатической легочной тромбозом такое лечение должно быть неопределенно длительным.

Риск развития повторных ВТЭ после отмены антикоагулянтов определяется теми факторами, которые обусловили первичный тромбоз/эмболию. Если это временный или обратимый фактор (например, хирургическое вмешательство), риск повторения ВТЭ составляет около 3% в год. При идиопатической ВТЭ или продолжающемся действии фактора риска (например, опухоли) риск превышает 10% в год. Продолжается поиск надежных маркеров, которые могли бы помочь в оценке риска развития повторных ВТЭ в течение года и более после перенесенного события. Такими маркерами могут быть высокий уровень D-димера, мужской пол, возраст < 50 лет (молодые люди больше предрасположены к повторным ВТЭ), прием гормональной терапии.

Наблюдение за участниками рандомизированных исследований НОАК, которым продлили антикоагулянтную терапию свыше 12 мес после перенесенных ВТЭ, показало, что это позволяет сократить количество повторных тромбозов эмболических событий и смертей по причине ВТЭ на 80-82% по сравнению с отсутствием терапии. Эти данные были получены в исследованиях с ривароксабаном (EINSTEIN-EXT), дабигатраном (RE-SONATE) и апиксабаном (AMPLIFY-EXT). Таким образом, продление анти-тромботической терапии после перенесенного ВТЭ у ряда больных является оправданным.

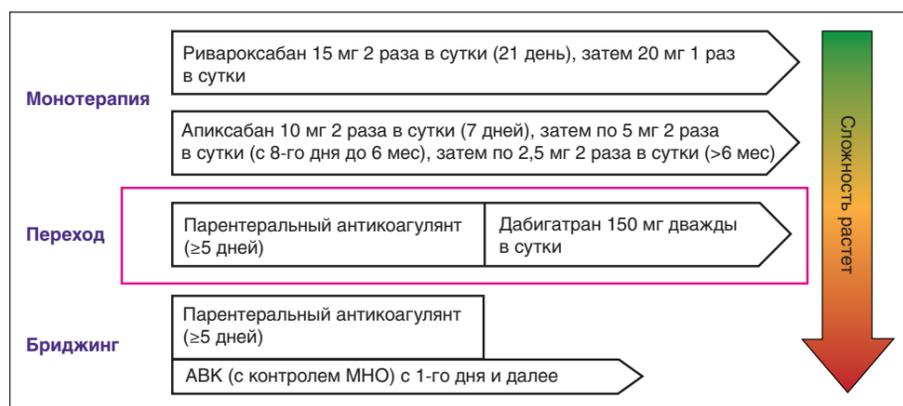


Рис. 3. Схемы назначения антикоагулянтов для лечения и вторичной профилактики ВТЭ

Подготовил Дмитрий Молчанов

Ревматические заболевания и их внесуставные проявления в общей практике



18 мая в г. Киеве состоялась Научно-практическая конференция «Междисциплинарные проблемы ревматологии», в которой традиционно принимают участие представители разных врачебных специальностей для обсуждения трудностей преемственности ведения больных и ранней диагностики ревматической патологии.

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



посвятил первую лекцию малоизученной проблеме IgG4-ассоциированных заболеваний (IgG4-A3). IgG4-A3 – это гетерогенная группа заболеваний, которые характеризуются очаговой или диффузной воспалительной инфильтрацией пораженных органов и тканей плазматическими клетками, экспрессирующими иммуноглобулины G подтипа 4, и последующим развитием фиброза соответствующих органов, что в 60-70% случаев сопровождается повышением содержания IgG4 в сыворотке крови (>135 мг/дл³). Клинически заболевание проявляется диффузным или очаговым отеком или опухолевидными образованиями, которые могут поражать практически любые органы и ткани:

- легкие (склерозирующий плеврит, интерстициальная пневмония, медиастинальная лимфаденопатия, медиастинальный фиброз);
- щитовидную железу (тиреодит Риделя);
- слюнные и слезные железы (болезнь Микюлича);
- мягкие ткани орбиты (псевдоопухоль орбиты);
- ЛОР-органы (деструктивные образования в придаточных пазухах носа, имитирующие гранулематоз, полиангиит или опухоль);
- поджелудочную железу (как вариант аутоиммунного панкреатита);
- почки (тубулоинтерстициальный нефрит);
- сосуды (IgG4-ассоциированный аортит);
- другие (ретроперитонеальный фиброз, поражения гипофиза, IgG4-ассоциированный простатит).

IgG4-A3 может встречаться в практике врача любой специальности, хотя считается редкой патологией. МРТ- и КТ-критерии неспецифичны и не позволяют установить окончательный диагноз или дифференцировать IgG4-A3 от злокачественных опухолей. Одиночные или множественные узлы/инфильтраты, увеличение органов у больных IgG4-A3 имеют вид однородных поражений с четко определяемыми краями по данным КТ и гипointенсивных очагов на T2-взвешенных изображениях МРТ. Методом выбора для инструментальной диагностики IgG4-A3 в настоящее время считается позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с 18 F-фтордезоксиглюкозой, которая позволяет отображать участки воспаления путем определения гиперметаболической активности, оценить степень вовлечения органов, а также помогает в выборе места проведения биопсии и в мониторинге ответа на лечение. Для исключения злокачественных новообразований и других заболеваний, имитирующих IgG4-A3, настоятельно рекомендуется диагностическая биопсия. Однако специфическая диагностика IgG4-A3 в Украине затруднена в связи с отсутствием базы иммуногистохимических исследований, и даже определение IgG4 возможно только путем отправки образцов крови в зарубежные лаборатории.

Лечение активного IgG4-A3 на начальном этапе заключается в назначении глюкокортикоидов (в основном преднизолона в дозе 30-40 мг/сут) с постепенной отменой терапии по мере достижения ремиссии.

В 2015 г. издан первый международный консенсус по диагностике и лечению IgG4-A3 (A. Khosroshahi et al., Arthritis Rheumatol 2015; 67(7): 1688-99).

Вице-президент Ассоциации ревматологов Украины, доктор медицинских наук, профессор Неонила Михайловна Шуба обратила



внимание врачей на внесуставные проявления ревматоидного артрита (РА), в частности на повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, связанный с активностью интерлейкина-6.

ИЛ-6 занимает первое место в рейтинге сывороточных маркеров воспаления, которые являются предикторами смертности и госпитализации пациентов. ИЛ-6 участвует в формировании многих факторов риска развития ишемической болезни сердца: артериальной гипертензии, инсулинорезистентности, дислипидемии, эндотелиальной дисфункции. В 2015 г. были опубликованы данные бельгийского регистра BELFRAIL, в котором показано, что высокий уровень ИЛ-6 связан с повышенной смертностью пожилых пациентов даже при отсутствии диагноза ревматической патологии.

По данным клинических исследований, терапия анти-ФНО препаратами ассоциируется не только с достоверным регрессом суставного синдрома при РА, но и с улучшением показателей, характеризующих общий сердечно-сосудистый риск: уменьшением выраженности дислипидемии, инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции, замедлением прогрессирования атеросклероза. Особенно впечатляющие результаты продемонстрировал блокатор рецепторов интерлейкина-6 тоцилизумаб. По данным американского регистра CORONA (более 10 тыс. пациентов с РА, медиана наблюдения 22,9 мес), терапия блокаторами ФНО значительно уменьшает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая нефатальные инфаркты, нарушения мозгового кровообращения и кардиоваскулярную смертность (J.D. Greenberg et al., 2011).

Кроме того, терапия биологическими препаратами положительно влияет на ряд других внесуставных проявлений РА, а именно предотвращает снижение минеральной плотности костной ткани (K. Kume et al., 2011) и уменьшает патологическую утомляемость (A. Strangfeld et al., 2011), которая для пациентов является третьим по значимости симптомом после боли и нарушений функции суставов.

Заведующая отделением ревматологии и внутренней патологии Клинической больницы «Феофания», доктор медицинских наук, профессор Ирина Юрьевна Головач осветила практические аспекты ранней диагностики спондилоартритов.



Актуальность темы продиктована поздней диагностикой этой группы заболеваний. При анкилозирующем спондилоартрите (АС) редко удается начать терапию на ранних стадиях, поскольку достоверный диагноз устанавливается у мужчин в среднем через 8 лет, а у женщин – через 10 лет после дебюта заболевания. Основная причина – недостаточное знание особенностей проявлений АС специалистами, к которым пациенты чаще всего обращаются с болью в спине (неврологи, мануальные терапевты, ортопеды-травматологи). Профессор И.Ю. Головач напомнила алгоритм скрининга на АС, который могут использовать врачи всех специальностей.

Критерии воспалительной боли в спине, позволяющие заподозрить АС:

- постепенное развитие и длительность боли ≥ 3 мес;
- возраст до 40 лет;
- ночная боль;
- улучшение состояния после физических нагрузок и ухудшение после отдыха.

Примерно один пациент из пяти имеет аксиальный АС при наличии признаков воспалительной боли в спине. Доступным и достаточно специфичным лабораторным тестом является определение антигена HLA-B27. Примерно один пациент из трех имеет АС при положительном тесте на HLA-B27. Весомым критерием в пользу АС является наличие сакроилеита. Все перечисленные находки требуют незамедлительного направления пациента к ревматологу.

Кроме того, заподозрить АС следует при наличии у пациента неаксиальных проявлений (дактилиты, энтезиты, периферические артриты) и внесуставных поражений (воспалительные заболевания кишечника, увеит, псориаз, IgA-ассоциированная нефропатия, орхит, эпидидимит).

Насыщенная программа конференции включала круглый стол, посвященный оптимизации взаимодействия врачей общей практики, гастроэнтерологов, ревматологов и офтальмологов при ведении пациентов с HLA-B27-A3. В нем приняли участие главный внештатный ревматолог МЗ Украины, профессор О.Б. Яременко, профессор кафедры офтальмологии Харьковского национального медицинского университета Н.В. Панченко и профессор кафедры внутренних болезней НМУ им. А.А. Богомольца А.Э. Дорофеев – известный специалист в области воспалительных заболеваний кишечника. Актуальность проблемы обусловлена запоздалой диагностикой HLA-B27-A3, дебютирующих увеитом, неспецифическими воспалительными заболеваниями кишечника (НВЗК), а также недостаточным выявлением НВЗК у пациентов с HLA-B27-ассоциированными ревматическими заболеваниями.

Спектр HLA-B27-A3 включает АС (болезнь Бехтерева) и другие серонегативные спондилоартриты, при которых обнаруживается антиген гистосовместимости В27 (псориатические, реактивные, ювенильный идиопатический артрит).

Острый передний увеит (ОПУ) – воспаление передней части сосудистой оболочки глазного яблока, лидирует в структуре внесуставных проявлений АС, а также встречается при других HLA-B27-ассоциированных артритах и у пациентов с НВЗК. Каждый второй пациент с АС в какой-то момент переносит ОПУ. С другой стороны, по данным разных авторов, у 33-84% пациентов с ОПУ имеются проявления спондилоартропатии. Прогноз чаще благоприятный при своевременно начатой терапии, но заболевание может приводить к потере зрения вследствие развития катаракты и других осложнений. Как правило, увеит протекает остро, и пациенты обращаются к офтальмологам или направляются к ним ревматологами. Однако у детей с идиопатическим ювенильным артритом увеит может протекать бессимптомно вплоть до момента потери зрения, поэтому необходимы регулярные плановые осмотры офтальмологом.

Лечение ОПУ традиционно проводится глюкокортикоидами. Профессор О.Б. Яременко представил данные клинических исследований, в которых частота обострений увеитов достоверно уменьшалась в 3 и более раз на фоне терапии блокаторами ФНО.

Согласно мнению экспертов, данным систематических обзоров, рекомендациям Американской коллегии ревматологов и Американской ассоциации по спондилоартритам по



лечению анкилозирующего спондилоартрита и рентгенологического аксиального спондилоартрита (2015) адалимумаб и инфликсимаб (но не этанерцепт и другие анти-ФНО препараты) являются препаратами первой линии в терапии неинфекционных аутоиммунных увеитов, хотя официально эти показания не одобрены.

Профессор О.Б. Яременко предложил алгоритм оптимизации взаимодействия офтальмологов и ревматологов, который был одобрен специалистами и включен в резолюцию конференции. При первичном обращении пациента с неинфекционным ОПУ к врачу-офтальмологу рационально определять антиген HLA-B27 и при положительном результате назначать консультацию ревматолога, принимая во внимание частое сочетание ОПУ с артропатиями. В случае отрицательного результата на HLA-B27 возможно дальнейшее наблюдение и лечение у офтальмолога. Пациенты с рецидивирующим или плохо поддающимся терапии ОПУ должны направляться офтальмологами на консультацию к врачам-ревматологам даже без определения HLA-B27. В свою очередь ревматологи при обнаружении признаков ОПУ (первичного или повторного) у пациентов с АС и другими ревматическими заболеваниями должны обращаться к офтальмологу для проведения специфической локальной терапии.

Заведующий кафедрой психосоматической медицины и психотерапии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Олег Созонтович Чабан в очередной раз напомнил принципы



построения терапевтического альянса врача и пациента с точки зрения психологии восприятия болезни и медицинской помощи. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, каждый второй пациент не выполняет назначения врача или выполняет их не полностью/неправильно. Хроническая боль сопровождается комплексом негативных эмоций и переживаний, потерей веры в медицину, что не способствует приверженности к терапии. Рассматривая проблему низкой приверженности, кроме эффективности диалога «врач-пациент» следует учитывать массу других факторов – социальную активность пациента, материальные затраты, влияние родственников, друзей, «авторитетов» вокруг медицины, рекламы, информации из Интернета, культурально-ментальный аспект. По сути, формирование приверженности у пациентов с хроническими неизлечимыми, но поддающимися контролю заболеваниями – это поиск альтернативы «магическому» мышлению, когда человек ищет быстрое избавление от недуга и часто становится жертвой сетевого маркетинга биодобавок или других «чудодейственных» методов лечения. Прогностически благоприятными в плане формирования терапевтического альянса можно считать те случаи, когда пациент по каким-либо причинам отказывается принимать назначенное лечение, но приходит с этой информацией на повторный визит, а значит, готов обсуждать ее с врачом.

Как опытный психотерапевт профессор О.С. Чабан посоветовал, что делать, если в беседе с пациентом врач улавливает вербальные или невербальные сигналы сомнения в правильности лечебной тактики или недоверия. Существует несколько основных психологических приемов:

- активно начать самому говорить на эту тему;

Продолжение на стр. 26.

Ревматические заболевания и их внесуставные проявления в общей практике

Продолжение. Начало на стр. 25.

- выяснить, в какой момент возникло недоверие, когда пациент начал сомневаться и формировать негативное мнение о лечении (враче, процедуре, препарате);
- установить, что именно заставило больного сомневаться: возраст врача, его пол, стоимость препарата, длительность лечения;
- перенаправить к альтернативной информации («прочитайте все, что найдете по этой

теме в Интернете, а затем возвращайтесь ко мне, и мы это обсудим»);

- использовать параклинические и технические исследования в качестве доказательства (пациенты склонны больше верить в высокотехнологичные методы обследования, чем в клиническое мышление врача);
- рассказать о перспективах, связанных с немотивированной и контролируемой болезнью;
- в качестве возможного аргумента привести личный пример.

Резолюція

науково-практичної конференції «Міждисциплінарні проблеми ревматології» (м. Київ, 18 травня 2016 р.)

1. Активізувати роботу з раннього виявлення ревматологічних захворювань лікарями загальної практики та дільничними терапевтами.

2. Обласним і міським позаштатним спеціалістам за спеціальністю «Ревматологія» організувати проведення просвітницької роботи серед лікарів-ревматологів і лікарів суміжних спеціальностей щодо клінічних проявів, діагностики та лікування IgG4-залежного захворювання і Лайм-борреліозу.

3. Посилити співпрацю лікарів-ревматологів та офтальмологів для покращення ранньої діагностики і наслідків лікування у хворих з неінфекційними гострими передніми увеїтами.

Основні проблемні питання

- Запізнена діагностика HLA-B27-асоційованих захворювань, які дебютували увеїтом.

- Запізнена діагностика HLA-B27-асоційованих захворювань, які дебютували неспецифічним запальним захворюванням кишечника (НЗЗК).

- Низький рівень виявлення НЗЗК у хворих з HLA-B27-асоційованими ревматичними захворюваннями.

Для покращення якості надання медичної допомоги хворим з HLA-B27-асоційованими захворюваннями запропоновано та схвалено алгоритм оптимізації міждисциплінарної взаємодії лікарів-офтальмологів та ревматологів, який передбачає такі дії: 1) обов'язкове визначення лікарем-офтальмологом у хворих з первинним неінфекційним гострим переднім увеїтом HLA-B27, у разі його виявлення – направлення до ревматолога, у разі його відсутності можливе подальше спостереження та лікування у офтальмолога; 2) хворі з рецидивним неінфекційним гострим переднім увеїтом мають бути направлені офтальмологом на консультацію до ревматолога навіть без визначення HLA-B27; 3) хворі з первинним або рецидивним гострим переднім увеїтом, які перебувають під наглядом ревматолога, обов'язково направляються до офтальмолога для проведення специфічної локальної терапії.

4. Запровадити сучасні підходи щодо скринінгу на вірусні гепатити В і С перед призначенням базисної терапії системних ревматичних захворювань та взаємодії з лікарями-інфекціоністами з метою уникнення погіршення перебігу супутніх вірусних гепатитів, а саме:

- перед початком лікування ревматологічних хворих з використанням глюкокортикоїдів (ГК), синтетичних та біологічних хворобомодифікуючих препаратів (ХМП) необхідно проводити скринінг на гепатити В і С;

- **гепатит В:** з метою скринінгу визначити HBsAg та HbCAb. За умови HBsAg «+» та HbCAb «+» провести визначення anti-HBsAb і якісне визначення HBV DNA. За умови позитивності за HBsAg та/або

HBsAb і HBV DNA призначення терапії проводити лише після консультації інфекціоніста. У вакцинованих осіб визначити рівень anti-HBsAb та вирішувати питання щодо ревакцинації перед початком біологічної терапії;

- **гепатит С:** з метою скринінгу визначити сумарні антитіла до HCV, у разі позитивності – кількісне визначення HCV RNA та консультація інфекціоніста;

- за наявності хронічного вірусного гепатиту В рішення про призначення ГК та синтетичних ХМП приймати спільно з інфекціоністами. Біологічні препарати протипоказані. Існують дані щодо безпечного короткочасного сумісного застосування блокаторів ФНО та тоцилізумабу з аналогами нуклеозидів у разі високої/середньої активності ревматичного захворювання. Застосування ритуксимабу протипоказано. З урахуванням протипоказань до призначення інтерферонів при ревматичних захворюваннях протівірусну терапію проводити аналогами нуклеозидів;

- за наявності хронічного вірусного гепатиту С доцільно при можливості завершити протівірусне лікування, а потім призначити ХМП. У пацієнтів із високою активністю ревматологічного захворювання можливе застосування етанерцепту згідно з рекомендаціями ACR 2012 на тлі лікування вірусного гепатиту без використання препаратів інтерферону. За наявності криоглобулімічного васкуліту на тлі хронічного вірусного гепатиту С терапія ритуксимабом не протипоказана, навіть за відсутності протівірусної терапії;

- доцільно вирішити питання щодо вакцинації проти гепатиту В перед початком біологічної терапії з визначенням рівня anti-HBsAb кожні 6 років.

5. Рекомендувати обласним позаштатним спеціалістам за спеціальністю «Ревматологія» ініціювати створення спільнот пацієнтів з ревматологічними захворюваннями (клуби, асоціації тощо), що дозволить покращити освітній рівень хворих і сприятиме поліпшенню якості надання їм медичної допомоги.

6. Беручи до уваги, що в країнах Європи, США, Білорусі та Росії щорічно виділяються державні кошти для закупівлі сучасних імунобіологічних препаратів, а також доведено економічну ефективність таких субвенцій, обґрунтувати доцільність фінансової підтримки держави у наданні медикаментозної допомоги пацієнтам із ревматологічними захворюваннями в Україні.

7. Враховуючи значну зацікавленість з боку лікарів до питань, які було висвітлено під час конференції, рекомендувати щорічне проведення науково-практичної конференції, присвяченої міждисциплінарним проблемам ревматології.

8. Розіслати резолюцію головним обласним позаштатним спеціалістам за спеціальністю «Ревматологія».

Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Ревматологія», президент Асоціації ревматологів м. Києва, завідувач кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, д. мед. н., професор

О.Б. Яременко

Маски Лайм-борреліоза:

По материалам научно-практической конференции

«Трудно найти другое заболевание, широко распространенное по всему северному полушарию, различные клинические проявления которого на протяжении почти сотни лет неоднократно описывали врачи стран Европы и Азии, а возбудитель оставался неизвестным до 1980-х годов», – это одно из высказываний, относящихся к иксодовым клещевым боррелиозам. Ввиду неустановленной этиологии иксодовые клещевые боррелиозы протекали под масками иных заболеваний: «хроническая мигрирующая эритема», «идиопатический акродерматит», «синдром Баннварта» и др. Впервые сообщение о системном клещевом боррелиозе, то есть о наличии связи локальной вспышки артритов с укусами клещей появилось в г. Лайм (штат Коннектикут, США) в 1975 г. В 1980-х гг. была установлена этиологическая роль в развитии нового заболевания, получившего название Лайм-боррелиоз (или болезнь Лайма), трех видов спирохет рода боррелий. К совокупности этих видов применяют название Borrelia burgdorferi.

Наиболее частыми клиническими проявлениями диссеминирующей и персистирующей стадий болезни Лайма являются симптомы поражения кожи, нервной системы и суставов, которые пациенты не всегда связывают с укусами клещей. Это затрудняет диагностику и эффективное лечение заболевания, хроническое течение которого приводит к тяжелым необратимым органическим изменениям.

Проблемам, связанным с многочисленными масками болезни Лайма, и современным методам диагностики и лечения этого заболевания был посвящен совместный доклад доцента кафедры инфекционных заболеваний с эпидемиологией, кожными и венерическими заболеваниями **Марии Ивановны Шкильной** и заведующей кафедрой внутренней медицины № 2, доктора медицинских наук, профессора **Светланы Ивановны Смиан** (ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины»).

– В настоящее время болезнь Лайма рассматривается как природно-очаговое, инфекционное, полисистемное заболевание со сложным патогенезом, включающим комплекс иммуноопосредованных реакций. Восприимчивость человека к боррелиям и риск заражения после укуса клеща достаточно высоки: по данным санитарно-эпидемиологической службы, в 2015 году в г. Тернополе 70–80% клещей были инфицированы боррелиями, и в 43% случаев после укусов клещей развилась болезнь Лайма.

Стадии и варианты болезни Лайма, которые выделяют наиболее часто, представлены в таблице.

Инкубационный период при иксодовых клещевых боррелиозах составляет в среднем 2–3 недели.

Каждый вариант локализованной стадии болезни Лайма характеризуется возникновением мигрирующей эритемы, визуализирующейся только в месте укуса инфицированного боррелиями клеща. Красное пятно округлой или овальной формы постепенно увеличивается по периферии, достигая 10–20 см и более в диаметре. На фоне развития мигрирующей эритемы общее состояние изменяется незначительно: в 50% случаев наблюдается повышение температуры тела, которая обычно не превышает субфебрильных значений. Пациенты жалуются на слабость, головную боль, недомогание, миалгии и некоторые другие субъективные проявления. Приблизительно в 30% случаев отмечаются артралгии. Со временем центральная часть пятна бледнеет или приобретает синюшный оттенок, приобретая форму кольца. Пятно без лечения сохраняется 2–3 нед, затем исчезает. Спонтанное купирование мигрирующей эритемы не является свидетельством выздоровления больного

и может отражать переход в следующую стадию развития.

Для диссеминированной стадии характерен полиморфизм клинических проявлений с преимущественным поражением кожных покровов, опорно-двигательного аппарата, нервной и сердечно-сосудистой систем. Как правило, пациенты не связывают с укусом симптомы, которые появляются через 1–1,5 мес. Поражения кожи в этот период (вторичные элементы сыпи) возникают на участках кожи, удаленных от места присасывания клеща, и имеют меньшие размеры, чем мигрирующая эритема.

Суставной вариант диссеминированной стадии болезни Лайма клинически может протекать по артралгическому и артритическому типам с преимущественным вовлечением крупных и средних суставов. Артралгический тип характеризуется летучими болями в суставах без объективных признаков их поражения. При артритическом типе выявляются болезненность при движении в суставах с ограничением объема движений, достаточно часто отмечается поражение периартикулярных структур (тендиниты, тендовагиниты, миозиты, фасцииты, периферическая энтезопатия).

Без проведения лечения диссеминированная форма болезни Лайма может иметь перемежающийся характер с последующим переходом в персистирующую стадию. Боррелии могут длительно персистировать в организме человека благодаря способности к внутриклеточному паразитированию, что предотвращает развитие иммунопатологических реакций, лежащих в основе хронических форм заболевания. Для персистирующей стадии характерны стойкие полиорганные поражения, выраженность которых определяет тяжесть течения заболевания.

Общие проявления заболевания в этот период выражены, как правило, слабо и не доминируют в клинической картине, а специфические клинические проявления обусловлены длительной персистенцией боррелий в пораженных тканях.

Наиболее типичным проявлением кожного варианта персистирующей стадии болезни Лайма считается хронический атрофический акродерматит с преимущественной локализацией на разгибательных поверхностях кистей и стоп. По мере прогрессирования заболевания на участках пораженной кожи происходит разрастание соединительной ткани с формированием узелков.

Еще один вид кожного варианта течения персистирующей стадии болезни Лайма – локализованные склеродермоподобные изменения кожи, которые имеют различные клинические проявления (диссеминированная поверхностная бляшечная форма склеродермии, атрофодермия Пазини-Пьерини,

Современное состояние проблемы

«Междисциплинарные проблемы ревматологии» (18 мая, г. Киев)



С.И. Смиян



М.И. Шкильна

анетодермия или пятнистая атрофия кожи). По мнению исследователей, в патогенезе поражений кожи с компонентами фиброза при болезни Лайма большую роль играет высокое сродство возбудителя к коллагену и эластическим волокнам. Боррелии связываются с коллагеновыми волокнами внеклеточного матрикса, прикрепляясь к протеогликану декорину. В настоящее время высказывается предположение о том, что наличие декорина в связках и сухожилиях играет важнейшую роль в бактериальной инвазии *V. burgdorferi*: при прикреплении спирохеты к декорину его связывание с коллагеном становится невозможным, что приводит к разрушению последнего. В эксперименте продемонстрировано, что мышцы с дефицитом этого фермента не восприимчивы к инфекции *V. burgdorferi*.

В настоящее время отдельные авторы рассматривают распространенную склеродермию как позднее проявление болезни Лайма, что подтверждается определением у некоторых пациентов (особенно с бляшечной и склероатрофической формой заболевания) высокого титра антител к *V. burgdorferi* и быстрым улучшением после лечения пенициллином. Некоторые исследователи также склонны интерпретировать случаи поражения кожи с высоким титром антител к *V. burgdorferi* и выявлением спирохет как боррелиоз, протекающий под маской склеродермии. В связи с этим высказывается мнение о целесообразности

определения специфических антител в сыворотке крови больных, а также исследования биоптатов кожи из очагов поражения у пациентов со склеродермией для подтверждения болезни Лайма (А.А. Болотная и соавт., 2014).

Авторы одного из зарубежных обзоров описывают клинический случай пациента с синдромом Рейно, склеродактилией и подтвержденной инфекцией (позитивный результат для антител *V. burgdorferi* и позитивный результат ПЦР для *V. burgdorferi* в моче). Роль бактериальной инфекции как патологического фактора в этом случае была подтверждена после успешного лечения (полный регресс поражений кожи) с помощью внутривенного введения цефтриаксона (Z. Smolenska et al., 2014).

Российские исследователи сообщают о результатах клинико-морфологического и иммунологического мониторинга 238 пациентов со склероатрофическими поражениями кожи – в 15% случаев процесс развивался на фоне боррелиозной инфекции, что, по мнению авторов статьи, обуславливает целесообразность обследования всех больных указанной когорты на боррелиоз (Е.С. Снарская, А.С. Ромашкина, 2013).

Данные, полученные при обследовании пациентов с панникулитом (прогрессирующее поражение подкожной жировой клетчатки воспалительного характера с замещением жировых клеток соединительной тканью и образованием узлов, бляшек или инфильтратов), стали основанием для предположения о том, что обнаружение болезненных подкожных узелков по типу панникулита у пациентов с артритом/артралгиями, поражениями кожи, общими специфическими симптомами (лихорадка, слабость) следует рассматривать в контексте болезни Лайма (A.S.M. Steeman et al., 1986).

Суставной вариант персистирующей стадии болезни Лайма встречается часто и характеризуется формированием хронического артрита, достаточно резистентного к проводимому лечению. Нередко заболевание протекает по типу моно- или олигоартрита. Без адекватного лечения развивается стойкий артрит. В работе D. Guelles и соавт. (2015) указывается, что более 10% пациентов с ранним артритом без болезни Лайма демонстрируют позитивные серологические тесты на Лайм-боррелиоз.

Резидуальная стадия («постлаймский» синдром) может быть исходом персистирующей стадии болезни Лайма. Эта фаза характеризуется санацией организма от боррелий, однако сохраняющаяся у пациентов органопатология обусловлена необратимостью сформировавшихся патоморфологических изменений, которые в конечном итоге определяют спектр клинических проявлений.

Ввиду полиморфизма клинических проявлений, склонности к затяжному и хроническому течению диагностика болезни Лайма может представлять определенные трудности, поэтому она должна основываться на совокупности эпидемиологических, клинических и лабораторных данных.

Без лабораторной верификации диагноза болезни Лайма может быть установлен только в локализованной стадии. Все остальные стадии заболевания требуют обязательного лабораторного подтверждения, включающего проведение серологического исследования. Материалом для исследования могут служить сыворотка крови и синовиальная жидкость (в зависимости от варианта течения заболевания).

Лечение болезни Лайма

Этиотропная терапия пациентам с болезнью Лайма показана вне зависимости от стадии, варианта и тяжести течения. Проведение этиотропного лечения персистирующей стадии болезни целесообразно только в периоде обострения. Длительность антибактериальной терапии и способ введения антибиотиков (пероральный или парентеральный) зависят от стадии и варианта заболевания. На сегодняшний день не существует единых общепринятых стандартов по проведению этиотропной терапии, но обязательным условием является ее достаточная длительность. Препаратом первого выбора стартовой терапии болезни Лайма является доксициклин. Могут применяться также препараты пенициллинового ряда, полусинтетические пенициллины, цефалоспорины II и III поколений, макролиды.

Патогенетическое и симптоматическое лечение проводится по показаниям и предусматривает применение дезинтоксикационной терапии, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), десенсибилизирующей терапии, витаминных препаратов (группы В и С).

В лечении пациентов с суставным вариантом болезни Лайма актуальным является симптоматическое лечение ревматических проявлений: противовоспалительная и противовоспалительная терапия. Преимущества при этом имеют НПВП, среди которых особое место занимает представитель нового поколения декскетопрофен (Дексалгин®). Декскетопрофен является правовращающим изомером кетопрофена – эффективного анальгетика, применяемого в клинической практике более 30 лет. Декскетопрофен имеет улучшенные физико-химические свойства, высокую биодоступность и характеризуется лучшей по сравнению с кетопрофеном переносимостью и минимальным отрицательным влиянием на желудочно-кишечный тракт. Благодаря высокой безопасности декскетопрофен зарегистрирован во многих странах как безрецептурный препарат.

Дексалгин® – препарат с тройным механизмом действия (центральный, спиналоталамический, периферический), что предопределяет его выраженный анальгетический эффект, который был продемонстрирован в ряде клинических исследований, в том числе сравнительных.

Показано, что по некоторым параметрам – быстрота наступления эффекта, полное купирование боли при разных состояниях – Дексалгин превосходит обычные анальгетики, включая кетопрофен, диклофенак и аналгин.

Большим преимуществом Дексалгина является наличие трех форм выпуска: раствора для инъекций, таблеток и гранул (Дексалгин® Саше с дозировкой 12,5 и 25 мг). Это значительно расширяет возможности анальгетической терапии и позволяет переводить пациента на таблетированную или гранулированную формы Дексалгина (при уменьшении выраженности болевого синдрома и способности принимать лекарственные средства перорально) и широко использовать препарат в амбулаторных условиях.

Назначение гранулированной формы Дексалгина позволяет повысить скорость наступления анальгезирующего эффекта и приверженность пациентов к терапии: после приема Дексалгина Саше максимальная плазменная концентрация действующего вещества достигается уже через 0,25–0,33 ч. Пиковые концентрации (C_{max}) препарата после приема гранул приблизительно на 30% выше, чем после приема таблеток.

Таким образом, Дексалгин весьма привлекателен в качестве анальгетика для повседневной клинической практики. Препарат широко применяется в ревматологии для купирования выраженных суставных и мышечных болей, и может с успехом использоваться также при суставном варианте болезни Лайма.

В заключение доклада профессор С.И. Смиян отметила, что распространенность клещевых боррелиозов диктует необходимость усиления информационной работы с населением и обучения мерам по предотвращению укусов иксодовых клещей. Следует помнить, что распространенное мнение о существовании высокого риска заражения клещевыми боррелиозами исключительно в летний период не совсем верно: сезон активности клещей увеличивается с поздней теплой осенью и ранней теплой весной: на территории Львовской области появление первых клещей может наблюдаться уже в третьей декаде февраля.

Подготовила Наталья Очеретяная



Таблица. Стадии и варианты болезни Лайма

Поражение органов и систем	Ранняя локализованная стадия (дни-недели)	Ранняя диссеминированная стадия (недели-месяцы)	Хроническая инфекция и «постлаймский синдром» (месяцы-годы)
Общие проявления	Гриппоподобный синдром	Слабость, недомогание	Синдром хронической усталости
Лимфатическая система	Регионарный лимфаденит	Генерализованная лимфаденопатия	
Кожа	Мигрирующая эритема	Вторичная эритема, экзантема, доброкачественная лимфоцитомы	Хронический атрофический акродерматит, очаговая склеродермия. Анетодермия, пятнистая атрофия
Сердечно-сосудистая система	Атриовентрикулярная блокада, миокардит	Миокардит, панкардит, миокардиодистрофия	
Нервная система		Менингит, невриты черепных нервов, менингоэнцефалит, радикулоневриты, синдром Баннварта	Хронический подострый энцефалит, рассеянный склероз, эпилептиформные приступы, энцефаломиелит, радикулопатия, васкулиты, психические нарушения
Опорно-двигательная система	Миалгии	Мигрирующая боль в костях, суставах, мышцах, первые атаки артрита (большие суставы)	Хронический полиартрит, периоститы, подвывихи

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ! РАБОТНИКИ И ВЕТЕРАНЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ!

От всего сердца поздравляем Вас
с профессиональным праздником —

ДНЕМ МЕДИЦИНСКОГО РАБОТНИКА!

Ваши талантливые руки дарят пациентам надежду, вселяют веру в исцеление.
С честью выполняя свой профессиональный и человеческий долг, вы сохраняете самое дорогое — здоровье и жизнь людей!
В этот замечательный день примите безмерную благодарность за спасенные жизни, за возвращение множеству семей здоровья и радости.
Пусть все хорошее, сделанное с душой и заботой о людях, возвращается к вам сторицей!
Пусть каждая минута жизни радует, каждый день дарит счастье и тепло.



с глубоким уважением, Александр Доровской,
генеральный директор фармацевтической компании «Здоровье»

Здоровье
фармацевтическая компания

J.A. Singh, S. Noorbaloochi, R. MacDonald, L.J. Maxwell

Хондроитин при остеоартрите (систематический обзор)

Остеоартрит – самое распространенное заболевание суставов и одна из лидирующих причин утраты трудоспособности. Патология характеризуется дегенерацией суставного хряща, формированием избыточной костной ткани по краям суставов, капсулярным фиброзом. Клинически остеоартрит проявляется болью и скованностью в суставах, их деформацией и потерей функции.

Лечение остеоартрита направлено на облегчение боли и улучшение функционального статуса пациентов. Применяются следующие виды лечения:

- 1) оральная терапия – анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и опиаты;
- 2) местная терапия – топические стероиды, НПВП и капсаицин в гелях и кремах;
- 3) внутрисуставные инъекции кортикостероидов и гиалуроновой кислоты;
- 4) немедикаментозные методы – физioterapia, аэробика, упражнения на растяжку, чрескожная электростимуляция нервов, ортопедические стельки;
- 5) хирургические методы – протезирование суставов, артроскопический дебридмент пораженных суставов.

Частые побочные реакции, недостаточная эффективность и непостоянство результатов ограничивают использование многих нехирургических видов терапии. За последние годы в качестве новых средств лечения остеоартрита были предложены хондроитин, глюкозамин, неомыляемые соединения из авокадо и соевых бобов, диацереин. Эти препараты характеризуются задержкой начала действия до 6-8 недель и продлением эффекта до 2 мес после отмены (M. Fajardo, 2005). Согласно последним рекомендациям Американской коллегии ревматологов и Европейской противоревматической лиги

лекарства для лечения остеоартрита классифицируются на симптом-модифицирующие и структурно-модифицирующие, в зависимости от их способности влиять на прогрессирование заболевания. Накопленные доказательства позволяют отнести хондроитин к симптом-модифицирующим средствам (поскольку хондроитин преимущественно облегчает боль и улучшает функцию), а глюкозамин и диацереин – к структурно-модифицирующим препаратам (M. Dougados, 2000; F. Richey, 2003), поскольку они влияют на прогрессирование артрита, например, по критерию ширины суставной щели, определяемой при рентгенографии пораженных суставов. Одно из главных преимуществ этих препаратов перед традиционной медикаментозной терапией – это профиль их безопасности.

Как работает хондроитин

Хондроитина сульфат относится к семейству гетерополисахаридов, называемых глюкозаминогликанами. Хондроитина сульфат обнаружен в человеческом хряще, костной ткани, роговице, коже и артериальной стенке. Предполагаемые механизмы действия – восстановление внеклеточного матрикса хрящевой ткани, предотвращение дальнейшей дегенерации хряща (K.A. Johnson, 2001) и восполнение дефицита серосодержащих аминокислот, которые являются необходимыми

строительными блоками для сборки молекул хрящевого экстрацеллюлярного матрикса (F. Cordoba, 2003). Множество пациентов с остеоартритом в США и по всему миру уже используют хондроитин или его комбинацию с глюкозамином для облегчения суставного болевого синдрома. Обе молекулы доступны как безрецептурные препараты или пищевые добавки. Также используется комбинированная терапия глюкозамином и хондроитином, однако до сих пор не ясно, суммируются или усиливаются их эффекты.

Почему возникла необходимость в этом обзоре

Авторы метаанализа эффективности глюкозамина и хондроитина в терапии остеоартрита, опубликованного в 2000 г. (T.E. McAlindon, 2000), пришли к выводу, что оба препарата эффективно облегчали боль и улучшали функционирование, но размеры эффектов могли быть преувеличены из-за сомнительного методологического качества исследований и предвзятости в публикациях результатов. В метаанализы эффективности хондроитина при остеоартрите (Y.H. Lee, 2000) и глюкозамина с хондроитином при коленном остеоартрите (F. Richey, 2003) включались исследования, опубликованные до марта 2002 г. Авторы сделали выводы об эффективности хондроитина в отношении боли и функции по сравнению с плацебо. Недостатком обоих метаанализов было то, что

в анализируемых исследованиях разрешалось одновременное применение анальгетиков и НПВП, и это могло исказить результаты. Со времени опубликования упомянутых метаанализов были проведены новые исследования хондроитина, поэтому назрела необходимость в новом систематическом обзоре.

Задача обзора

Оценить пользу и вред оральной терапии хондроитином у пациентов с остеоартритом по сравнению с плацебо или другими оральными препаратами, включая НПВП, анальгетики, опиаты, глюкозамин и другие (растительные) средства.

Методы

В обзор включались рандомизированные контролируемые исследования длительностью ≥ 2 нед, в которых оценивались клинические исходы лечения пациентов старше 18 лет с остеоартритом любой локализации.

Источники исследований: Центральный Кокрановский реестр контролируемых исследований (Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL), электронные библиотеки MEDLINE, EMBASE, LILACS, CINAHL, AMED. При поиске не вводились ограничения по языку или дате публикаций.

Ветвь хондроитина: использование орального хондроитина в режиме монотерапии или в комбинации с другими оральными препаратами, такими как глюкозамин.

Ветвь сравнения: плацебо или активные препараты, включая НПВП, анальгетики, опиаты, глюкозамин или другие (растительные) препараты.

Основные анализируемые исходы

1. Боль, определяемая по болевой подшкале Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) или числовой рейтинговой шкале, или визуальной аналоговой шкале.

2. Физическое функционирование по соответствующим подшкалам WOMAC.

3. Индекс Лекена (M.G. Lequesne, 1997), который объединяет оценки боли, способности ходить и повседневной жизненной активности в баллах от 0 до 24 (чем выше балл, тем тяжелее остеоартрит и степень дезадаптации).

4. Рентгенологические исходы: изменения ширины суставной щели в миллиметрах.

5. Общее количество побочных эффектов.

6. Общее количество случаев отмены терапии, в том числе связанной с побочными эффектами.

7. Серьезные побочные эффекты.

Результаты и обсуждение

Характеристика исследований

В общей сложности 43 исследования с участием 9110 пациентов были отобраны из числа найденных в электронных ресурсах публикаций и включены в обзор. В рамках 43 исследований 4962 пациента получали терапию хондроитином (с или без глюкозамина, НПВП), 4148 участников были включены в группы контроля. Длительность исследований составляла от 1 мес до 3 лет. Данные для метаанализа удалось собрать из 30 исследований. Причины, по которым данные некоторых исследований не были использованы в метаанализе, – слишком большие отличия режима лечения от применявшихся в большинстве исследований (Л.И. Алексеева, 2008; М. Cohen, 2003; Т. Magrans-Courtney, 2011; Р. Nguyen, 2001) или отсутствие данных о клинических исходах (G. Rovetta, 2002; G. Rovetta, 2004).

Дизайн. Все включенные в обзор исследования были рандомизированными. Большинство исследований были также слепыми, за редкими исключениями (Л.И. Алексеева, 2005; Л.И. Алексеева, 2008; А.М. Lila, 2005). В большинстве исследований применялся метод параллельных групп.

Размеры выборки варьировали от ≤30 участников в нескольких исследованиях (например, Т. Magrans-Courtney, 2011; G. Rovetta, 2002) до 1583 пациентов в исследовании GAIT (D.O. Clegg, 2006). В большинстве исследований участвовали более 50 пациентов.

Место проведения. В обзор были включены как одноцентровые (например, Т. Magrans-Courtney, 2011; Y. Nakasone, 2011; G. Rovetta, 2002; D. Uebelhart, 1998), так и многоцентровые исследования (D.O. Clegg, 2006; D. Uebelhart, 2004; L.M. Wildi, 2011).

Участники. В большинстве исследований включались пациенты с остеоартритом коленных суставов. В нескольких исследованиях участвовали пациенты с остеоартритом кистей (С. Gabay, 2011; G. Rovetta, 2002; G. Rovetta, 2004; G. Verbruggen, 2002), и только в одном – пациенты с остеоартритом тазобедренных суставов (Т. Congrozier, 1998).

Лечение. В одном из исследований использовался крем, содержащий хондроитин (М. Cohen, 2003), и оно не было включено в анализ. В остальных исследованиях хондроитин применялся перорально. В большинстве случаев назначалась суточная доза ≥800 мг. Исключением были несколько исследований, в которых применялись дозы хондроитина <800 мг (N. Kanzaki, 2011; Y. Nakasone, 2011; P. Nguyen, 2001; K. Pavelka, 1999; J. Rai, 2004).

Исходы. Во всех исследованиях в качестве первичных или вторичных исходов

оценивались боль, функция и качество жизни. В двух исследованиях применялись только рентгенологические критерии эффективности терапии (G. Rovetta, 2002; A.D. Sawitzke, 2008).

Основные результаты

Из 30 исследований, данные которых были использованы в метаанализе, в 18 оценивалась эффективность хондроитина сульфата по сравнению с плацебо, в 3 сравнивался хондроитин с контролем, в 7 – комбинированная терапия хондроитином и глюкозамином с плацебо, в 8 изучалась комбинированная терапия хондроитином и глюкозамином по сравнению с контролем (в некоторых исследованиях было больше одной ветви активной терапии).

Хондроитин против плацебо: влияние на боль

В 12 исследованиях оценивалась динамика болевого синдрома на фоне приема хондроитина или плацебо. По результатам исследований длительностью до 6 мес подтвердилось статистически достоверное преимущество активной терапии: у пациентов, которые принимали хондроитин сульфат, оценки выраженности боли по визуальной аналоговой шкале (от 0 до 100 мм) были в среднем на 10,1 мм меньше, чем в группах плацебо (95% доверительный интервал (ДИ) от -14,1 до -4,9 мм). Клинически значимым считается уменьшение оценки боли на 0,9-1,3 см по шкале 0-10 см (А.М. Kelly, 1998; А.М. Kelly, 2001; К.Н. Todd, 1996). Клинически значимый порог уменьшения боли на 1 см также одобрен Инициативой

по методике, измерениям и оценке боли в клинических исследованиях – IMMPACT (R.H. Dworkin, 2008). Принимая это пороговое значение, можно констатировать, что монотерапия хондроитином или в комбинации с глюкозамином обеспечивала клинически значимое и статистически достоверное облегчение боли по сравнению с плацебо. Абсолютный эффект улучшения составил 9-10%, что также соответствует клинически значимому порогу.

Оценка качества по методу GRADE показала низкий методологический уровень многих исследований, включенных в метаанализ, поэтому был выполнен дополнительный анализ чувствительности результатов к размеру выборки и источникам спонсирования.

Продолжение на стр. 30.



Артифлекс



НАДЕЖНОЕ РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМ С СУСТАВАМИ И ПОЗВОНОЧНИКОМ

Самая широкая линейка хондропротекторов на рынке Украины

- капсулы
 - Глюкозамина сульфата - 250 мг
 - Хондроитин сульфата натрия - 200 мг
 - Ибупрофена - 100 мг
- порошок для орального раствора
 - Глюкозамина сульфата - 1500 мг
- таблетки, покрытые оболочкой
 - Глюкозамин гидрохлорид - 500 мг
 - Хондроитина сульфата натрия - 500 мг

• крем
20 г, 40 г

 1 г препарата содержит глюкозамина гидрохлорида - 30 мг ибупрофена - 30 мг алантоина - 10 мг

• раствор для инъекций 100 мг / мл

 хондроитина сульфата натрия - 200 мг

Артифлекс хондро - первый инъекционный хондропротектор на основе хондроитина сульфата в предварительно заполненных шприцах

АРТИФЛЕКС ПЛЮС, Р.У.: UA121601011. Приказ МОЗУ №489 от 04.08.2015. АРТИФЛЕКС ХОНДРО, РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ, Р.У.: UA114380101. Приказ МОЗУ №288 от 31.03.2016.
 АРТИФЛЕКС, Р.У.: UA103390101. Приказ МОЗУ №798 от 31.10.2014. АРТИФЛЕКС УЛЬТРА, Р.У.: UA127740101. Приказ МОЗУ №222 от 16.04.2015.
 АРТИФЛЕКС КРЕМ, Р.У.: UA133060101. Приказ МОЗУ №594 от 22.08.2014.

Хондроитин при остеоартрите (систематический обзор)

Продолжение. Начало на стр. 28.

В исследованиях с большими выборками (≥ 100 пациентов) не подтвердилась достоверность результатов уменьшения боли в пользу хондроитина, но исследования с меньшими выборками (которых было большинство) показали статистически достоверные преимущества хондроитина. Стратификация по спонсорству выявила, что преимущества хондроитина чаще подтверждались в исследованиях, которые финансировались производителями. В то же время анализ чувствительности результатов к методам ослепления и подсчета эффективности подтвердил начальные результаты в пользу хондроитина. В исследованиях с адекватным ослеплением и использованием анализа ИТТ (intention to treat – анализ по намерению применить вмешательство, то есть у всех пациентов, которым был назначен препарат, независимо от того, как они его принимали) участники, которым был назначен хондроитин, испытывали достоверное облегчение боли по сравнению с участниками групп плацебо.

По результатам более длительных исследований (> 6 мес) не удалось достоверно оценить различия противоболевого эффекта между группами хондроитина и плацебо.

Хондроитин против плацебо: влияние на качество жизни и другие исходы

В 9 исследованиях наблюдалось улучшение по индексу Лекена у пациентов, принимавших хондроитин, по сравнению с контролем. Различия между группами терапии хондроитином и плацебо составили от -2,1 до -1,9 балла по 24-балльной градации, что является клинически значимым результатом и указывает на некоторое повышение качества жизни (абсолютный эффект улучшения 8%).

Из 28 плацебо-контролируемых исследований хондроитина только в двух оценивались клинические исходы с применением критерия минимально необходимого улучшения по шкалам WOMAC (WOMAC MCII). Это не удивительно, поскольку многие исследования проводились раньше, чем был предложен данный критерий оценки эффективности (A. Escobar, 2007). При сравнении хондроитина с плацебо достоверно большее количество пациентов, получавших хондроитин, ощутили клинически значимое и статистически достоверное улучшение по WOMAC в отношении боли, чем участники групп плацебо: отношение шансов (ОШ) 1,12 (95% ДИ от 1,01 до 1,24; $p=0,04$).

Другие исходы, которые были достоверно лучшими в группе хондроитина по сравнению с группой плацебо, – это оценка эффективности пациентами и врачами по опросникам общего впечатления. По данным трех исследований (P. Bourgeois, 1998; L. Bucsi, 1998; K. Pavelka, 1999), оценку «хорошо» и «очень хорошо» дали 68% пациентов из групп хондроитина по сравнению с 33% участников, получавших плацебо. Отношение шансов на высокую оценку в пользу хондроитина составило 2,11 (95% ДИ 1,49-2,99; $p<0,0001$) согласно данным краткосрочных наблюдений и 2,04 (95% ДИ 1,28-3,27; $p=0,003$) по данным долгосрочных наблюдений.

В этих же трех исследованиях оценку общего клинического впечатления осуществляли лечащие врачи. Из них 71% дали оценку «хорошо» и «очень хорошо» в группах терапии хондроитином по сравнению с 36% в контрольных группах. Отношение шансов на высокую оценку в пользу хондроитина составило 1,95 (95% ДИ 1,42-2,69; $p<0,00001$) согласно данным краткосрочных наблюдений и 2,12 (95% ДИ 1,33-3,38; $p=0,002$) по данным долгосрочных наблюдений.

В двух исследованиях высокого качества (A. Kahan, 2009; B.A. Michel, 2005) оценивались рентгенологические исходы. У пациентов группы хондроитина наблюдалось достоверное замедление сужения ширины суставной щели за 2 года наблюдения по сравнению с участниками группы плацебо: среднее различие 0,18 мм (95% ДИ от 0,06 до 0,30; $p<0,0001$). Это отразилось и на различиях минимальной ширины суставной щели на момент завершения исследований: в среднем на 4,72% больше в группе хондроитина (95% ДИ 1,58-7,87%).

Хондроитин + глюкозамин + НПВП против НПВП

Из 43 исследований в 8 сравнивалась эффективность хондроитина в комбинации с глюкозамином (и с возможностью принимать также НПВП) против НПВП или другой активной терапии остеоартрита. Таким образом, результаты этих исследований отвечают на вопрос, обеспечивает ли назначение хондроитина в сочетании с глюкозамином и НПВП дополнительные преимущества по сравнению с монотерапией НПВП. В этой ветви сравнения в четырех исследованиях были получены данные для оценки влияния терапии на боль. Участники группы комбинированной терапии имели достоверно лучшие оценки боли, чем в контрольной группе монотерапии НПВП: стандартное среднее различие -1,41 (95% ДИ от -2,18 до -0,63; $p=0,0004$). Однако гетерогенность исследований была статистически значимой. Снова было показано, что исследования более высокого качества (с большими выборками и адекватными методами ослепления) не выявили статистически достоверных различий между хондроитином и плацебо.

Мы также выполнили анализ данных всех исследований, в которых оценивались боль и физическое функционирование, без дифференциации между разными сочетаниями назначений в группах активной терапии, а только с учетом включения в них хондроитина. Участники, которые получали терапию хондроитином или комбинацией хондроитина с глюкозамином, в большинстве случаев имели достоверно лучшие оценки по болевым шкалам, чем пациенты в группах плацебо или контроля. Абсолютная величина этого эффекта составила -9,6 мм (95% ДИ от -1,4 до -5,2) по болевой шкале 0-100 мм. Похожий результат был получен после исключения из анализа исследований, в которых назначались дозы хондроитина < 800 мг/сут: абсолютный эффект – на 10% лучшая оценка по болевой шкале.

Хондроитин против плацебо: безопасность и переносимость

В 15 исследованиях получены данные общей частоты отмены препаратов. Количество участников, которым терапию пришлось отменить по любым причинам, не различалось достоверно между группами хондроитина и плацебо: ОШ 0,80 (95% ДИ 0,63-1,02; $p=0,07$).

В 10 исследованиях (4 краткосрочных и 6 долгосрочных) получены данные о частоте отмены препаратов по причине развития побочных эффектов. Статистически достоверных различий между группами хондроитина и плацебо не отмечено: общее для краткосрочных и долгосрочных исследований ОШ составило 1,08 (95% ДИ 0,74-1,57).

В 8 исследованиях регистрировали частоту побочных эффектов. Статистически достоверных различий между группами хондроитина и плацебо не выявлено: ОШ 0,96 (95% ДИ 0,78-1,18; $p=0,69$).

В 6 исследованиях регистрировали частоту серьезных побочных эффектов.

По данным долгосрочных наблюдений, риск был достоверно меньшим в группе хондроитина по сравнению с группой плацебо: ОШ 0,38 (95% ДИ 0,17-0,84; $p=0,01$). Согласно данным краткосрочных исследований достоверных различий не было: ОШ 0,50 (95% ДИ 0,09-2,78).

Заключение и выводы для практики

Облегчение боли в суставах у пациентов с остеоартритом, которые принимали хондроитин (в режиме монотерапии или в комбинации с глюкозамином), было клинически значимым и статистически достоверным по сравнению с плацебо. Эти результаты получены в исследованиях преимущественно низкого методологического качества.

Участники исследований достоверно выше оценили эффективность терапии хондроитином по шкалам общего впечатления для врачей и пациентов, а также по индексу Лекена (комбинированная оценка боли, физической функции и инвалидности). Эти оценки также были клинически значимыми, но получены в исследованиях низкого и среднего качества.

В исследованиях среднего и высокого качества с доступными для анализа рентгенографическими данными наблюдалось статистически достоверное замедление сужения суставной щели на фоне терапии хондроитином.

Различия по физическому функционированию (по WOMAC) и по большинству других клинических и рентгенографических исходов не были статистически достоверными.

Важно отметить, что риск развития серьезных побочных эффектов был ниже в группе хондроитина, чем в группах сравнения.

Преимущества хондроитина (в режиме монотерапии или в комбинации с глюкозамином) по эффективности облегчения боли ослаблялись или теряли достоверность при введении в статистический анализ поправок на качество исследований. Результаты были чувствительными к величине выборки, источнику финансирования. В исследованиях с малыми выборками и тех, которые спонсировались производителями хондроитина, чаще получали достоверные различия в пользу хондроитина, чем в более крупных исследованиях, независимых от фарминдустрии. В то же время преимущества хондроитина сохранялись согласно результатам других анализов, например, при включении исследований только с адекватным ослеплением и оценкой эффективности в популяции ИТТ.

Остеоартрит – сложное заболевание, и в настоящее время выбор эффективных и безопасных средств лечения очень ограничен. Часто используемые препараты, такие как НПВП, ассоциируются с серьезными побочными эффектами, особенно у пациентов пожилого возраста. Кроме того, их эффективность не универсальна, многие пациенты со временем перестают отвечать на терапию. Аналгетики, такие как ацетаминофен, менее эффективны при тяжелом остеоартрите и потенциально токсичны для печени. У лиц пожилого возраста могут развиваться побочные эффекты при приеме наркотических анальгетиков, такие как запоры, обмороки и падения. Таким образом, сохраняется неудовлетворенная клиническая потребность в более эффективных и безопасных средствах терапии остеоартрита.

По данным проанализированных исследований, терапия хондроитином хорошо переносится, нет предостережений в отношении развития серьезных побочных эффектов. Размер терапевтического эффекта варьирует от малого к среднему. Большинство данных получено в небольших исследованиях

с коротким периодом наблюдения и количеством участников меньше 100. Учитывая широкую распространенность безрецептурных препаратов и биодобавок, содержащих хондроитин, важно продолжать изучение этого вещества для лучшего понимания его эффективности и роли в лечении остеоартрита. В настоящее время мы советуем пациентам и врачам рассмотреть возможность использования хондроитина и применять его в сочетании с другими методами лечения остеоартрита, включая контроль массы тела, гимнастику для укрепления четырехглавой мышцы бедра и оптимальную медикаментозную терапию. Мы считаем, что необходимо проведение более крупных исследований высокого качества для изучения эффективности хондроитина в различных подгруппах пациентов с остеоартритом, например, на ранних и поздних стадиях, при поражениях суставов умеренной тяжести и тяжелых деформациях, эрозивной и неэрозивной форме.

Краткое резюме обзора

Этот обзор показал, что у пациентов с остеоартритом:

- хондроитин достоверно эффективен в отношении болевого синдрома при сроках терапии до 6 мес;
- хондроитин облегчает боль в коленных суставах на 20%;
- хондроитин повышает качество жизни по индексу Лекена (комбинированная оценка боли, физической функции и инвалидности);
- хондроитин вызывает не большее количество побочных эффектов, чем другие препараты;
- хондроитин несколько замедляет сужение суставной щели по данным рентгенографии.

Как врачи и пациенты оценили лечение хондроитином:

- по визуальной аналоговой шкале от 0 до 100 мм выраженность боли была на 10 мм меньше, чем в группах плацебо (средняя оценка 18 и 28 соответственно, абсолютная разница 10%);
- по критерию уменьшения боли в коленных суставах – на 20% по болевой подшкале WOMAC (53 из 100 пациентов ощутили облегчение по сравнению с 47 из 100 пациентов группы плацебо, абсолютная разница 6%);
- по индексу Лекена, который предоставляет интегральную оценку тяжести остеоартроза, – на 2 балла меньше, чем в группах плацебо (средняя оценка 5 и 7 баллов соответственно по 24-балльной системе);
- по рентгенологическому критерию: в среднем на 0,18 мм меньше сужение суставной щели за 2 года терапии по сравнению с группой плацебо (уменьшение на 0,12 и 0,30 мм соответственно).

Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L.J.
Chondroitin for osteoarthritis.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1.

Art. No.: CD005614.

Сокращенный перевод с англ.
Дмитрия Молчанова

Медичний футбольний турнір

28 травня на центральному стадіоні м. Вишневого відбувся благодійний футбольний турнір, організований Всеукраїнським об'єднанням «Українська футбольна асоціація медиків» (ВО УФАМ) до Дня захисту дітей. Цей захід проходив за підтримки Федерації футболу України (ФФУ), Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, Міністерства оборони України, Києво-Святошинської районної ради, а також Українського медичного клубу. У змаганнях узяли участь такі команди: збірна лікарів України, збірна журналістів, збірна зірок естради і кіно України ФК «Маестро», збірна команда Збройних Сил України (ЗСУ) та збірна команда мерів міст і селищ України.



ВО УФАМ було створено в лютому 2013 р., і ця організація налічує понад 200 лікарів з усіх регіонів нашої держави. УФАМ є дійсним членом Всесвітньої медичної футбольної федерації. Щороку збірна лікарів з футболу бере участь у чемпіонатах світу серед лікарів (2013 р. – м. Будапешт, Угорщина; 2014 р. – м. Натал, Бразилія; 2015 р. – м. Лонг-Біч, США). Як правило, змагаються команди лікарів віком 25–45 років і старших.

Цей благодійний футбольний турнір був організований у рамках інтенсивної підготовки до Чемпіонату світу серед лікарів, який відбудеться у м. Барселоні в липні цього року. Барселона прийматиме збірні 22 країн світу. Під час змагань планується організувати Всесвітній медичний форум, де також буде представлена і наша країна.

Урочисте відкриття благодійного футбольного турніру розпочалося з привітання Голови комітету Верховної Ради (ВР) з питань охорони здоров'я, народного депутата України Ольги Вадимівни Богомолець. Вона зазначила, що спорт посідає вагомe місце у формуванні фізично здорової нації будь-якої держави, адже сприяє використанню шкідливого звичок серед населення і є однією із складових здорового способу життя. Важливим є і те, що лікарі своїм власним прикладом демонструють необхідність підтримання належного стану свого здоров'я саме шляхом постійних тренувань, а не за рахунок медикаментозної терапії. Така позиція медиків є своєрідним стимулом для усвідомлення відповідальності за стан свого здоров'я насамперед самої людини, а потім уже системи охорони здоров'я.

Директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, віцепрезидент НАМН України, академік НАМН України, доктор медичних наук, професор Володимир Миколайович Коваленко акцентував увагу учасників заходу на можливостях реалізації профілактичного напрямку медицини в спорті. За ініціативою Інституту, яка була підтримана на рівні Адміністрації Президента, ВР України та Кабінету Міністрів України (КМУ), 2016 р. було оголошено Рокм

серця в Україні. У рамках цього проекту проводяться багато різних заходів, які спрямовані на вдосконалення надання медичної допомоги населенню нашої держави. Нещодавно було створено Асоціацію профілактичної кардіології, основною метою якої є зменшення поширеності серцево-судинних захворювань (ССЗ) завдяки усуненню різноманітних факторів ризику.

Загальновідомо, що одним із таких факторів є гіподинамія, яка, у свою чергу, є предиктором формування інших чинників ризику розвитку ССЗ, зокрема ожиріння та метаболічного синдрому. Саме тому позитивний вплив різних видів спорту на зниження захворюваності і смертності від ССЗ не можна недооцінювати. Регулярні дозовані фізичні навантаження сповільнюють прогресування атеросклеротичних змін судинної стінки, що є важливим превентивним моментом у виникненні найбільш поширеного ССЗ – ішемічної хвороби серця. Проте навіть пацієнти з ССЗ не повинні позбавляти себе фізичної активності, обсяг якої визначається лікарем-кардіологом після детального клініко-лабораторного та інструментального обстеження.



Також професор В.М. Коваленко зазначив, що активними учасниками збірної України серед лікарів є співробітники відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України – Антон Олександрович Степура та Дмитро Олександрович Білий, які успішно поєднують свою професійну діяльність із заняттям спортом. Отже, лікарі, які у своїй повсякденній практиці стикаються з пацієнтами в критичних станах, напевно, краще, ніж інші фахівці, усвідомлюють, чим загрожує людині гіподинамія.

Президент Асоціації невідкладної кардіології, керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України Олександр Миколайович Пархоменко долучився до щирих привітань своїх колег і наголосив на важливості подібних заходів, які свідчать про активну громадську позицію медичної спільноти щодо пропаганди здорового способу життя серед різних верств населення нашої держави.



Представників футбольних команд і глядачів турніру вітали й інші шановані гості, зокрема начальник відділу юнацького футболу при ФФУ Валерій Васильович Золотухін, голова УФАМ Олександр Петрович Балицький, президент Українського медичного клубу Іван Миколайович Сорока та мер м. Вишневого Ілля Валерійович Діков.

Необхідно зазначити, що в рамках Дня серця під час футбольного турніру співробітниками ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України було організовано проведення інформаційних майстер-класів з надання першої медичної допомоги у разі виявлення людини з основними ознаками клінічної смерті (відсутністю свідомості, дихання та пульсу на магістральних артеріях) на вулиці. Досвідчені лікарі-кардіологи – керівник відділу аритмій серця, доктор медичних наук, професор Олег Сергійович Сичов і завідувач відділу реанімації та інтенсивної терапії, кандидат медичних наук Сергій Петрович Кушнір – навчали всіх бажаючих базовому алгоритму серцево-легеневої реанімації (СЛР) – САВ (Compressions-Airway-Breathing) згідно з методикою Пітера Сафара, яка була дещо модифікована в останні роки. Вони розповіли, що відповідно до останніх рекомендацій життєво необхідним є початок СЛР саме з непрямого масажу серця,



Усі ми мріємо, щоб кожен день приносив щось нове, цікаве й корисне – те, що буде одним із багатьох камінців у мозаїці нашого життя. Отже, цей вихідний став для учасників турніру та глядачів саме таким днем – хтось зміцнював своє здоров'я тренуваннями, інші – навчалися рятувати людське життя або просто проводили час на свіжому повітрі й отримували позитивні емоції як уболівальники. І хочеться вірити, що кожна людина відчула – від неї багато залежить у цьому житті, незалежно від того, грає вона в команді або наодинці допомагає комусь вижити.

Користуючись нагодою, колектив газети «Здоров'я України» вітає усіх лікарів з Днем медичного працівника і бажає завжди бути в гарній формі – фізичній та професійній. І ще – дивитися в майбутнє з оптимізмом та діяти в будь-яких ситуаціях, перебуваючи в команді або розраховуючи на власні сили. Тільки тоді ми зможемо подолати всі труднощі – і політичні, і економічні.

а штучне дихання за допомогою методу «рот у рот» є не обов'язковим, адже в більшості випадків воно є недостатньо ефективним і навіть небезпечним для рятувальника. Кількість компресій грудної клітки за одну хвилину має становити 100–120 разів, а глибина компресій – 4–5 см. Також усі бажаючі могли пройти певні діагностичні процедури для оцінки діяльності власної серцево-судинної системи, зокрема їм вимірювали рівень артеріального тиску (АТ) і знімали електрокардіограми. У разі виявлення високого АТ або ознак серцево-судинної патології на ЕКГ обстежуваним надавалися певні рекомендації з подальшим обов'язковим зверненням до лікаря-кардіолога для детального обстеження і призначення адекватного лікування.

Підготувала Людмила Оніщук



Ранній та надійний

контроль АТ
порівняно з
валсартаном¹

24-годинний

контроль АТ²

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-converting enzyme 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 АТ₁. *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, симпозиумах з медичної тематики.

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

Целевой уровень артериального давления и антигипертензивная терапия пациентов с сахарным диабетом

По материалам научно-практической конференции «Современный профиль кардиометаболического риска в Украине: от диагностики до лечения» (6 апреля, г. Днепрпетровск)

Сочетание артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД) – достаточно распространенная во всем мире проблема.

Также известно, что СД и АГ независимо друг от друга приводят к поражению органов-мишеней, а при их сочетании значительно чаще развиваются осложнения. В результате у больных с АГ и диабетом в 3 раза выше риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и в 2 раза выше риск возникновения других сердечно-сосудистых (СС) осложнений (инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности) по сравнению с больными СД без АГ.



СД и АГ признаны наиболее частыми причинами развития нефропатии и хронической почечной недостаточности.

Особенности ведения пациентов с СД и АГ рассмотрела в своем докладе доктор медицинских наук, профессор Анна Дмитриевна Радченко (отдел симптоматических артериальных гипертензий, ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины).

– Частота встречаемости АГ у пациентов с СД колеблется от 71 до 93% в зависимости от наличия и степени поражения почек (L. Tagnow et al., 1994). Пациенты с СД являются значительно более чувствительными к повышению АД, чем пациенты без СД, – уже начиная с величины систолического АД (САД) 120 мм рт. ст. и выше резко возрастает кардиоваскулярная смертность у пациентов с СД, тогда как при отсутствии СД этот риск увеличивается при уровне САД ≥ 140 мм рт. ст. (J. Stamler et al., 1993).

В настоящее время эффективный контроль АД рассматривается как одно из главных условий снижения риска возникновения СС-осложнений, которые занимают ведущее место в структуре причин смерти пациентов с СД. Так, в работе С.А. Emdin и соавт. (2015) показано, что снижение САД всего на 10 мм рт. ст. обеспечивает снижение риска развития СС-заболеваний на 11%, смерти – на 13%, инсульта – на 27%, альбуминурии – на 17%. Более того, еще в 1998 г. авторы крупного исследования (UKPDS Group) сделали вывод, что более жесткий контроль АД имеет большее значение для улучшения прогноза пациентов с СД, чем более жесткий контроль гликемии.

В дальнейших клинических рандомизированных исследованиях (ACCORD, ADVANCE), ретроспективных анализах (исследование INVEST), метаанализах (R. Gianpaolo et al., 2011; K. McBrien et al., 2012) были сделаны попытки определить целевой уровень АД для пациентов с СД. Оказалось, что в настоящее время нет клинических доказательств, свидетельствующих о том, что снижение САД < 130 мм рт. ст. с помощью антигипертензивной терапии ассоциируется со значительным снижением риска СС-осложнений. И единственным преимуществом более активного снижения АД стало уменьшение относительного риска развития инсульта на 30%, но при этом снижение абсолютного риска составило всего 1%. Эти данные отличаются от таковых, полученных в популяции пациентов с АГ без СД, – в недавнем исследовании SPRINT (2015) было продемонстрировано значительное уменьшение частоты развития фатальных и нефатальных СС-событий, а также смерти от любых причин при снижении САД < 120 мм рт. ст. по сравнению со снижением САД < 140 мм рт. ст.

Поэтому на сегодня рекомендовано всем пациентам с СД и АГ снижать АД до уровня $< 140/90$ мм рт. ст. (в европейских рекомендациях ESC/ESH 2013 г. указывается уровень $< 140/85$ мм рт. ст.). Возможно достижение более низкого уровня САД < 130 мм рт. ст. и диастолического АД < 80 мм рт. ст. у молодых пациентов, которые хорошо его переносят и при условии, что оно может быть достигнуто без чрезмерного усиления терапии (т.е. назначения большого количества антигипертензивных препаратов).

Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации 2014–2016 гг. всем пациентам с СД и уровнем АД $\geq 120/80$ мм рт. ст. уже следует рекомендовать мероприятия по модификации образа жизни и пищевых привычек:

- физические нагрузки (≥ 30 мин/сут);
- ограничение потребления соли до $< 1,5$ г/сут;
- ограничение потребления алкоголя;
- снижение веса.

При уровне АД $> 140/90$ мм рт. ст. эти мероприятия обязательно должны сочетаться с антигипертензивной терапией:

- основой антигипертензивной терапии должны быть блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА);
- в большинстве случаев для контроля АД требуется назначение двух и более препаратов;
- рекомендовано назначение одного или более антигипертензивного препарата в вечернее время;
- при назначении ИАПФ, сартанов или диуретиков необходимо контролировать скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и уровень калия в крови;
- для беременных с СД и хронической АГ целевой уровень АД составляет 110–129/65–79 мм рт. ст. для обеспечения здоровья матери и минимизации повреждения плода. Блокаторы РАС противопоказаны беременным.

Блокаторы РАС рекомендованы в качестве препаратов выбора при лечении АГ у пациентов с СД в связи с наличием широкой доказательной базы, свидетельствующей о благоприятных эффектах лекарственных средств этой группы для данной категории больных. Так, в Консенсусе Американской ассоциации клинических эндокринологов (2006) указывается, что ИАПФ и БРА положительно влияют на функцию почек и могут улучшать чувствительность к инсулину, благодаря чему они являются препаратами первого выбора у пациентов с СД и АГ. Такой же вывод можно сделать, если проанализировать международные рекомендации по антигипертензивной терапии у пациентов с диабетической и недиабетической нефропатией, особенно это касается больных с признаками почечной недостаточности.

Прямые сравнительные исследования эффективности ИАПФ и БРА в отношении влияния на частоту СС-осложнений у пациентов с СД и АГ не проводились. Данные же ряда метаанализов свидетельствуют об отсутствии существенных различий по влиянию на прогноз у пациентов с АГ. Так, в одном из последних метаанализов 2016 г. показано, что влияние ИАПФ и БРА на частоту развития СС-осложнений у пациентов без сердечной недостаточности существенно не отличается (рис. 1).

Категория	JNC-8	Категория	ESH-2013	Категория	Украина
≥ 60 лет	$< 150/90$ мм рт. ст.; если переносят, то $< 140/90$ мм рт. ст.	≥ 80 лет	$150-140/<90$ мм рт. ст.	Высокого и очень высокого риска	$< 130/90$ мм рт. ст.
< 60 лет	$< 140/90$ мм рт. ст.	Пожилые < 80 лет	$150-140/<90$ мм рт. ст.; если переносят, то < 140 мм рт. ст.		
		ХЗП без протеинурии ХЗП с протеинурией	$< 140/90$ мм рт. ст. $< 130/90$ мм рт. ст.	ХЗП без протеинурии ХЗП с протеинурией	$< 130/80$ мм рт. ст. $< 125/70$ мм рт. ст.
ХЗП* или СД	$< 140/90$ мм рт. ст.	СД	$< 140/85$ мм рт. ст.	СД	$< 130/80$ мм рт. ст.
		Вся другая популяция	$< 140/90$ мм рт. ст.	Вся другая популяция	$< 140/90$ мм рт. ст.

*ХЗП – хроническое заболевание почек.

Конечные точки	Количество исследований	БРА		ИАПФ		Гетерогенность исследований	Относительный риск (95% ДИ)	
		События	Участники	События	Участники			
Общая смертность	7	1003	11,211	1027	11,211	0,0%	0,98 (0,90-1,07)	
СС-смертность	5	601	8990	605	8990	0,0%	1,00 (0,89-1,12)	
ИМ	5	457	10,781	429	10,781	0,0%	1,07 (0,94-1,22)	
Стенокардия	1	536	8542	567	8542	NA	0,95 (0,84-1,07)	
Инсульт	4	386	10,789	421	10,729	0,0%	0,92 (0,80-1,06)	
СН	3	549	8842	524	8842	0,0%	1,05 (0,93-1,19)	
Реваскуляризация	1	1290	8542	1269	8542	NA	1,02 (0,94-1,10)	
Новый СД	2	404	10,429	372	10,429	0,0%	1,09 (0,95-1,26)	
Отмена	8	558	11,317	738	11,317	77,2%	0,78 (0,29-1,25)	
Терминальная ХПН	2	67	8648	76	8648	69,3%	0,88 (0,63-1,22)	
Удвоение уровня креатинина	1	155	8542	140	8542	NA	1,11 (0,88-1,40)	
Гиперкалиемия	4	295	8938	292	8938	0,0%	1,01 (0,86-1,19)	

Рис. 1. Влияние БРА и ИАПФ на ССС существенно не отличается

Продолжение на стр. 34.

Целевой уровень артериального давления и антигипертензивная терапия пациентов с сахарным диабетом

Продолжение. Начало на стр. 33.

В большинстве рекомендаций нет четких указаний, кому следует назначать ИАПФ, а кому – БРА. Есть лишь указания в рекомендациях National Kidney Foundation KDOQI Diabetes and CKD: 2012 о том, что «у пациентов с макроальбуминурией и умеренно сниженной СКФ существуют строгие доказательства, что ИАПФ предпочтительны при СД 1 типа, БРА – при СД 2 типа». В рекомендациях Американской диабетической ассоциации 2016 г. отмечено, что при наличии почечной дисфункции и проблем с уровнем калия предпочтение может быть отдано БРА, так как они в меньшей степени влияют на этот показатель.

В большом ретроспективном бразильском исследовании продемонстрировано, что при СД БРА обеспечивают лучший показатель выживаемости без поражения почек по сравнению с ИАПФ (рис. 2).

Таким образом, БРА существенно не отличаются от ИАПФ по влиянию на прогноз, могут оказывать более выраженное благоприятное влияние на почки и, кроме того, им свойственен лучший профиль переносимости среди антигипертензивных препаратов. Принимая решение о назначении БРА для контроля АД у больного СД, следует обратить внимание на представителя последнего поколения группы сартанов – азилсартан (в Украине зарегистрирован под торговым названием Эдарби), многообещающий и перспективный препарат для лечения пациентов с АГ при СД.

Азилсартана медоксомил является пролекарством и после приема внутрь быстро гидролизуется до активного вещества в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность составляет 60%, а максимальная концентрация в крови достигается на протяжении 1,5-3 ч. Период полувыведения – 11 ч.

Азилсартан обладает мощным и длительным (24 ч) антигипертензивным эффектом и обеспечивает лучший суточный профиль АД по сравнению с другими антигипертензивными препаратами, такими как рамиприл, валсартан, олмесартан (G. Bonner, 2013; W.B. White, 2011). Эта важная особенность объясняется тем, что молекула азилсартана медоксомила обеспечивает наиболее стойкую связь с AT_1 -рецепторами и наиболее медленную диссоциацию комплекса блокатор/ AT_1 -рецептор, (M. Ojima et al., 2011) (рис. 3). На сегодня известно, что от степени связывания БРА с AT_1 -рецепторами зависит выраженность их антигипертензивного эффекта, именно поэтому препараты данной группы различаются между собой по

антигипертензивной эффективности (M.J. Fabia et al., 2007; Eimfeldt et al., 2012).

В 2016 году были опубликованы новые данные в отношении эффективности азилсартана. В прямом сравнительном исследовании у пациентов с АГ и СД 2 типа получены результаты, свидетельствующие о преимуществах азилсартана перед валсартаном и олмесартаном в снижении АД. По данным повторных полуавтоматических измерений АД в условиях клиники, азилсартан медоксомил в дозе 80 мг достоверно превзошел олмесартан в снижении САД в подгруппе пациентов с преддиабетом. В подгруппе пациентов с СД 2 типа азилсартан медоксомил в дозе 40 мг снижал САД более значительно по сравнению с олмесартаном. В подгруппах пациентов без метаболических нарушений и пациентов с СД 2 типа азилсартан медок-

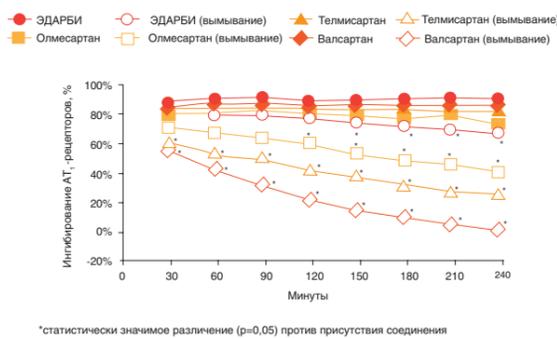


Рис. 3. Уровень диссоциации БРА от рецепторов AT_1

сомил при использовании в дозах 40 и 80 мг продемонстрировал достоверное превосходство над валсартаном в снижении офисного САД. В подгруппе преддиабета отмечены преимущества азилсартана при применении в дозе 80 мг. В этой же работе было установлено положительное влияние терапии азилсартаном на показатели гликемии натощак и уровень секреции инсулина, как у нормогликемических пациентов, так и в подгруппе больных СД 2 типа (рис. 4).

Азилсартан относится к мультифункциональным БРА, являясь частичным агонистом ядерных рецепторов PPAR, 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. Эти преимущества дают основания для выбора азилсартана для пациентов с АГ и СД.

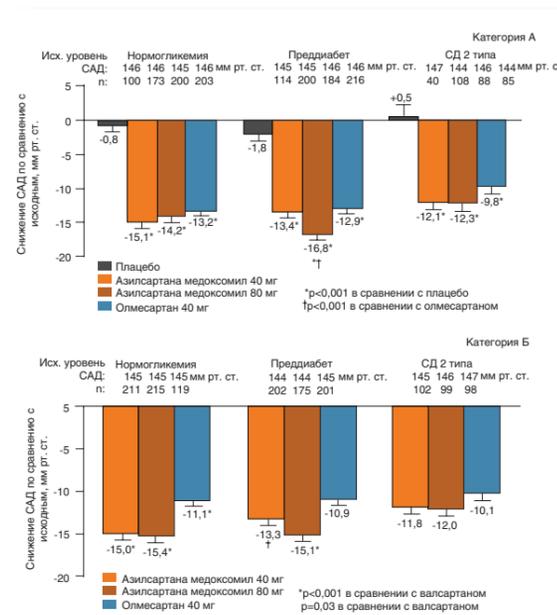


Рис. 4. Снижение среднесуточного САД на 6-й неделе терапии по сравнению с исходным в зависимости от метаболического статуса пациентов (W.B. White et al., 2016)

Одним из ведущих осложнений у больных с СД является возникновение и прогрессирование хронической почечной недостаточности. Поэтому в развитых странах основную массу пациентов которым необходимо проведение гемодиализа, составляют именно больные с СД. В связи с этим важными представляются результаты исследования Takanoji Kusuyama и соавт. (2014) по изучению антигипертензивной эффективности азилсартана у пациентов на гемодиализе (45% участников исследования имели СД). Больные, которые принимали любой БРА на протяжении последних 6 мес, были переведены на прием азилсартана с периодом наблюдения 6 мес. В работе продемонстрировано, что азилсартан более эффективен в снижении АД по сравнению с другими БРА у пациентов, находящихся на гемодиализе (рис. 5).

Недавно опубликованы экспериментальные данные, свидетельствующие о наличии у азилсартана еще одного уникального эффекта – способности улучшать солевую чувствительность. Известно, что центральные механизмы регуляции обмена Na реализуются в почках, а нарушения этих механизмов приводят к компенсаторным сдвигам

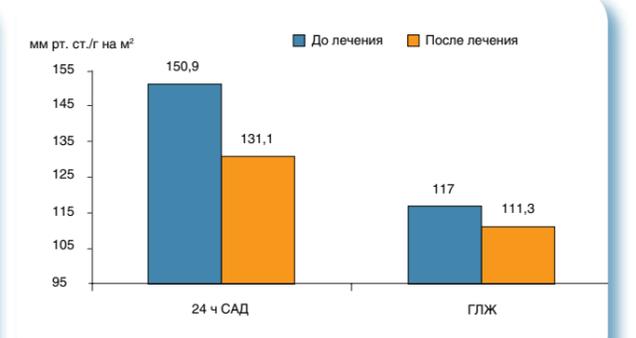


Рис. 5. Изменение суточного АД и гипертрофии левого желудочка у пациентов на гемодиализе через 6 мес приема азилсартана

экскреции Na с мочой, нарушению водно-солевого баланса и, как следствие, – повышению АД, которое служит компенсаторным механизмом, обеспечивающим надлежащую экскрецию Na. Таким образом, АГ может развиваться в результате неспособности почек выделять адекватное количество Na при нормальном уровне системного давления. Солевая чувствительность зависит от соотношения уровня клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции Na. Чем меньше СКФ и больше реабсорбция Na, тем выше солевая чувствительность. В экспериментальном исследовании азилсартан не только более выраженно по сравнению с кандесартаном снижал АД, но и улучшал солевую чувствительность (увеличивал экскрецию Na) у животных с субтотальной нефрэктомией, что, по мнению авторов исследования, может означать появление в будущем новых терапевтических опций для этого препарата (Masaki Hatanaka et al., 2016).

В настоящее время активно проводятся исследования молекулы азилсартана как в эксперименте, так и в клинике. Описаны церебро- и ангиопротекторные механизмы эффективности азилсартана при СД (Mohammed Abdelsaid et al., 2014; Sachiko Matsumoto et al., 2014). По данным сайта ClinicalTrials.gov, на сегодня выполняются 5 различных клинических исследований по изучению азилсартана у пациентов с СД.

Данные, которые накоплены в отношении особенностей течения АГ у пациентов с СД, а также результаты изучения эффектов азилсартана (Эдарби), позволяют сделать следующие выводы.

- АГ у пациентов с СД 2 типа во многом значительно увеличивает вероятность возникновения СС-событий.
- Контроль АД крайне важен у больных с СД, поскольку улучшает прогноз даже в большей степени, чем контроль гликемии.
- Блокаторы PАС являются основой лечения АГ при СД.
- Благодаря выраженному антигипертензивному эффекту и положительному влиянию на патогенетические механизмы поражения СС-системы при СД азилсартан (Эдарби) является перспективным препаратом для лечения АГ у пациентов с СД 2 типа.

Подготовила Наталья Очеретяная

UA/AZI/0616/0009

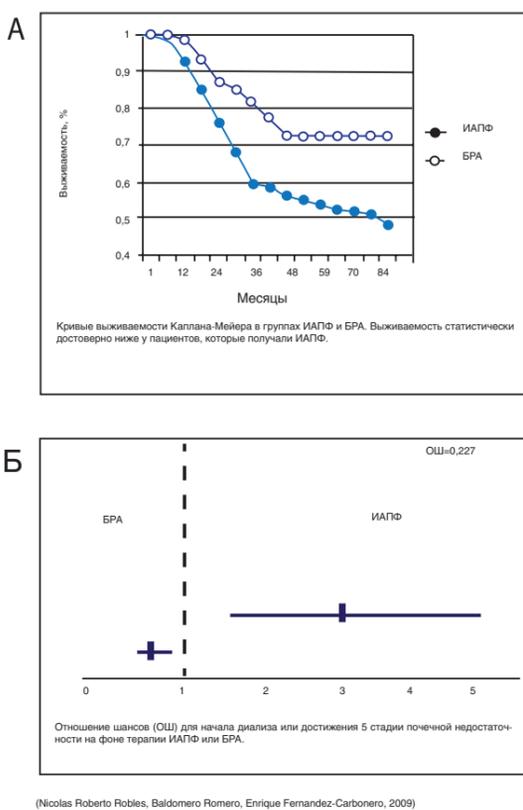


Рис. 2. Сартаны лучше, чем ИАПФ, уменьшают прогрессирование почек при СД

Современный профиль кардиометаболического риска в Украине: от диагностики к лечению

6 апреля в г. Днепрпетровске при поддержке Ассоциации кардиологов Украины, ГУ «Днепропетровская медицинская академия» и благотворительной организации «Благодійний фонд розвитку інновацій медицини «PIMOH» состоялась научно-практическая конференция «Современный профиль кардиометаболического риска в Украине: от диагностики до лечения». Доклады известных украинских специалистов, прозвучавшие в ходе конференции, в очередной раз продемонстрировали важность мультидисциплинарного подхода в снижении сердечно-сосудистого (СС) риска в популяции.

Продолжение. Начало в № 2

Руководитель отдела дислипидемий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Елена Ивановна Митченко отметила, что, по данным европейских исследований, около 50% всех смертей в Европе происходит вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В Украине в 2011 г. ССЗ составляли 66,3% в структуре всех причин смертности.



Вопреки представлению о том, что ССЗ относятся к «мужским» заболеваниям, смертность от них среди женщин выше, чем среди мужчин: из всех смертей в возрастных группах до 75 лет 42% связаны с ССЗ у женщин и

38% — у мужчин. Однако у женщин ССЗ развиваются на 10 лет позже по сравнению с мужчинами — на фоне гипоэстрогении в период менопаузы, причем время наступления менопаузы имеет прогностическое значение. Ранняя (до 45 лет) и хирургическая менопауза повышает риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 3 и 7 раз соответственно. Менопаузу следует рассматривать как фактор риска возникновения ССЗ, который запускает целый каскад патологических изменений в организме женщины, включая развитие артериальной гипертензии (АГ), дислипидемий, ожирения по абдоминальному типу, возникновение инсулинорезистентности, повышение уровня липидов в крови, увеличение симпатoadренального тонуса, нарушение эндотелиальной функции, воспалительные сосудистые реакции. При этом средний возраст наступления менопаузы в Украине несколько отличается от аналогичного показателя в Европе: 48,9 против 51,3 года соответственно. Это объясняется в том числе последствиями более высокой по сравнению с европейскими странами хирургической активности при заболеваниях женской половой сферы.

Впервые концепция менопаузального метаболического синдрома (МС) была представлена С. Spenser в 1997 г., который отметил, что менопаузальный МС характеризуется дислипидемией, нарушением углеводного обмена, центральным ожирением, повышением уровня мочевой кислоты, нарушением системы свертывания, возникновением АГ и активацией симпатoadренальной системы. С тех пор данная концепция получила развитие, и сегодня менопаузальный МС является мультидисциплинарной проблемой, которая привлекает внимание не только кардиологов и эндокринологов, но и гинекологов.

Основной критерий менопаузального МС — это ожирение. Быстрая прибавка массы тела в перименопаузе отмечается примерно у 60% женщин. Это не удивительно, учитывая, что эстрогены обеспечивают контроль массы жировой ткани в организме женщины и ее распределение, влияя на адипоциты, стимулируют метаболизм свободных жирных кислот в печени. При сниженной концентрации эстрогенов

повышается уровень нейрпептида Y, который усиливает аппетит, уменьшается содержание эндогенных пептидных регуляторов меланокортинов, нарушается сон, чаще возникает ощущение голода.

Следует отметить, что особенностям формирования СС-риска у женщин уделяется внимание и в новых рекомендациях Европейского общества кардиологов по профилактике ССЗ (ESC, 2016). В этих рекомендациях, в частности, указывается, что риск развития ССЗ у женщин может возрастать вследствие ряда специфических причин, независимо от стандартных факторов риска. К таким специфическим причинам относятся: преэклампсия, гипертензия беременных, синдром поликистозных яичников (ассоциируется с повышенным риском развития не только ССЗ, но и диабета), ранняя менопауза (до 40 лет). Хочу обратить внимание на важный момент: никаких упоминаний о рисках, связанных с назначением менопаузальной гормональной терапии (МГТ), в рекомендациях ESC 2016 г. нет. Между тем, в нашей стране опасения в отношении этих рисков часто становятся причиной отказа врачей и пациенток от длительного применения МГТ в перименопаузе с целью профилактики ССЗ. Кардиолог, семейный врач или врач общего профиля, как правило, даже не ставят перед пациенткой перименопаузального возраста вопрос о возможном включении в комплекс мероприятий по профилактике ССЗ терапии, корригирующей гормональный фон, и этот метод остается сегодня в числе неиспользованных резервов. Насколько же обоснованы опасения в отношении МГТ?

Сомнения врачей и ученых объясняются неоднозначными исходами некоторых крупных исследований при попытке формирования доказательной базы эффективности заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в кардиоваскулярной профилактике. Исследование «Сердце и эстроген-/прогестинзаместительная терапия» (HERS), проводившееся с целью определения роли комбинированной ЗГТ во вторичной профилактике ССЗ у женщин старших возрастных групп (средний возраст 67 лет) в постменопаузе, было приостановлено через 4,1 года после начала наблюдения из-за отсутствия благоприятного эффекта терапии. При этом в течение первого года применения МГТ отмечалось увеличение частоты развития ИБС, а через 3–5 лет — снижение этого показателя. В итоге был сделан вывод о том, что результаты данного исследования не могут быть перенесены на другие препараты и режимы терапии и не могут учитываться при решении вопроса о значении МГТ в первичной профилактике ИБС.

В 2002 г. после 2,5 лет наблюдения прекращено исследование WHI в связи с повышением риска развития инвазивного рака грудной железы (относительный риск составил 1,26). Полученные данные свидетельствовали о том, что риск при использовании ЗГТ превышает пользу. Однако, согласно результатам ретроспективного анализа этого исследования отсутствие ожидаемого положительного влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему было связано с подбором участниц, средний возраст которых составил 67 лет, а 2/3 из них МГТ была назначена впервые. Следует отметить,

что рандомизированные клинические исследования, в которых МГТ не продемонстрировала кардиопротекторные эффекты, были проведены у постменопаузальных женщин спустя более 10 лет после наступления менопаузы (средний возраст 60 лет и ожидаемая высокая частота субклинической ИБС на момент начала МГТ).

В настоящее время сформулирована концепция «терапевтического окна», согласно которой гормональную терапию с использованием эстрогенов рекомендуется назначать до 60 лет и/или не позже 10 лет после наступления менопаузы (Глобальный консенсус по МГТ, T. de Villiers et al., 2013). Именно в этот период МГТ оказывает максимальное кардиопротекторное влияние. Отмечено, что применяемое в настоящее время третье поколение низкодозовой комбинации эстрогенов и прогестина не повышает вероятность наступления неблагоприятных коронарных событий и может назначаться после оценки исходного липидного профиля. На роль МГТ в профилактике ССЗ указывается и в рекомендациях по ведению пациенток в период менопаузы Американской ассоциации клинических эндокринологов (AACE, 2011).

Признано также, что инициация МГТ у женщин пожилого возраста или у женщин в постменопаузе продолжительностью более 10 лет может быть связана с повышением риска развития коронарных

событий в первые 2 года терапии, поэтому не рекомендуется начинать МГТ в возрасте старше 60 лет исключительно с целью первичной профилактики ИБС.

В ходе доклада профессор Е.И. Митченко рассказала об исследовании, которое было выполнено совместно с сотрудниками отдела эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Исследование проводилось с целью изучения особенностей течения МС у женщин репродуктивного возраста с АГ на фоне ранней физиологической или постхирургической менопаузы для оптимизации подходов к диагностике и путей медикаментозной коррекции. Критериями исключения из исследования служили наличие ИБС, сердечной недостаточности (II–III стадии), гипертонической болезни III стадии и тяжелых хронических заболеваний. Участницы были рандомизированы в три группы: в I группу были включены пациентки с постхирургической менопаузой, которым не назначали МГТ, во II — пациентки с постхирургической менопаузой, получавшие низкодозовую комбинированную МГТ, в III — пациентки с физиологической ранней менопаузой без МГТ. Интересно, что согласно результатам обследования все участницы имели абдоминальный тип ожирения I стадии, однако характеристики окружности талии (ОТ) в I и III группах достоверно отличались и были значительно хуже в I группе. Отличия между I и III группами (в пользу последней) обнаружены также при оценке других показателей — уровня артериального давления (АД), липидов крови, массы

Продолжение на стр. 37.

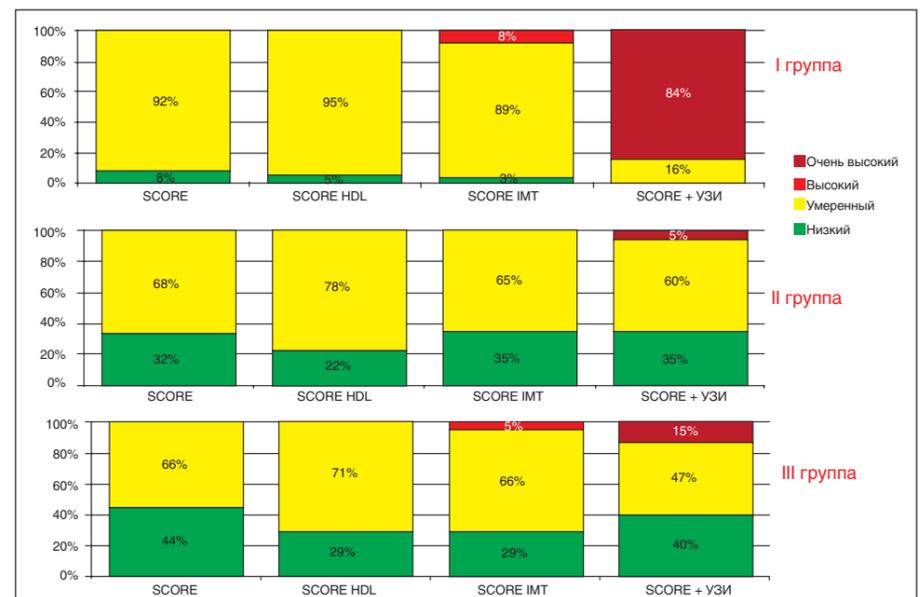


Рис. 1. СС-риск по шкале SCORE

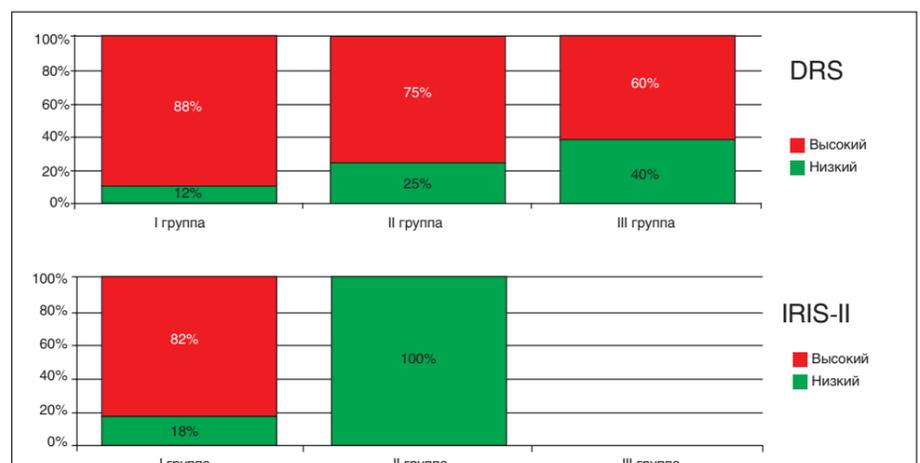


Рис. 2. Кардиометаболический риск по шкалам DRS и IRIS-II

Хартил® АМ

РАМІПРИЛ+АМЛОДИПІН

БІЛЬШЕ, НІЖ ПРОСТЕ ПОЄДНАННЯ



- Антигіпертензивна ефективність меншими дозами
- Взаємодоповнюваність механізмів дії на серце та судини
- Менше побічних ефектів у порівнянні з монотерапією
- Значне зменшення ризику інфаркту міокарда, інсульту, загальної смертності

Показання: Лікування артеріальної гіпертензії. Протипоказання, пов'язані із застосуванням раміприлу та амлодипіну: ангіоневротичний набряк, виражений двобічний стеноз ниркових артерій, артеріальна гіпотензія, підвищена чутливість до діючої речовини, стеноз устя аорти, нестабільний гемодинамічний стан після гострого інфаркту міокарда. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Виробник EGIS Pharmaceuticals PLC., Угорщина. Категорія відпуску: За рецептом. Р.П. UA/13634/01/02; UA/13636/01/01; UA/13635/01/01 від 08.05.2014

Представництво «ЕГІС ФАРМАС'ЮТІКАЛС ПЛС.»
в Україні: 04113, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



Современный профиль кардиометаболического риска в Украине: от диагностики к лечению

Продолжение. Начало на стр. 35.

миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ), а также показателей углеводного обмена. Кроме того, толщина комплекса интимы-медиа каротидных артерий и частота выявления атеросклеротических бляшек в них оказались гораздо более высокими в I группе.

По результатам оценки СС-риска по шкале SCORE и кардиометаболического риска по шкалам DRS и IRIS-II, наиболее высокий уровень риска был характерен для пациенток I группы – с постхирургической менопаузой, не получавших МГТ (рис. 1, 2).

Результаты исследования демонстрируют, в какой степени увеличивается кардиоваскулярный и кардиометаболический риск на фоне постхирургической менопаузы и насколько важную роль играет МГТ в снижении этого риска.

Таким образом, решение о продолжении МГТ следует принимать на основании индивидуального СС-риска, который зависит от совокупности многих факторов: возраста, уровня АД, липидов, индекса массы тела (ИМТ) и ОТ, состояния сонных артерий и др. Для этого целесообразно применять специальные клинические инструменты учета факторов риска, например шкалы SCORE.

В настоящее время разработан Национальный консенсус по ведению пациенток в климактерии (2015), в котором представлен алгоритм обследования женщин у кардиолога перед назначением МГТ (рис. 3).

Очевидно, что проблема профилактики ССЗ является междисциплинарной и требует согласованного взаимодействия кардиологов и гинекологов, которые должны достичь единого понимания патофизиологических процессов, происходящих в перименопаузальном периоде. В результате в схеме профилактики ССЗ у женщин в период «терапевтического окна» наряду с традиционными препаратами кардиологической группы найдут свое место препараты МГТ. Очень важно также осознавать, что кардиологические препараты, которые назначают женщинам с менопаузальным МС с целью снижения СС-риска, в том числе антигипертензивные средства, должны обладать как минимум нейтральным метаболическим профилем. Оптимальным выбором являются антигипертензивные препараты, которые оказывают благоприятное влияние на метаболические показатели и снижают гиперактивность симпато-адреналовой системы, что особенно актуально для женщин менопаузального возраста.

Заведующий кафедрой пропедевтики внутренней медицины ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины, доктор медицинских наук Алексей Александрович Ханюков в ходе доклада сделал акцент на важности обеспечения эффективного контроля АД у пациенток с АГ, большинство из которых относятся к группе высокого СС-риска.



Анализ популяционных исследований свидетельствует, что 40% смертей наступают в группе лиц с умеренным повышением систолического АД (140-150 мм рт. ст.). Это важная информация для врачей, среди которых широко

распространено заблуждение, что у пациенток с невысокими значениями АД еще достаточно времени до развития СС-катастроф. Между тем, именно в этот не вызывающий опасений период, когда пациентки стараются применять антигипертензивные средства от случая к случаю и в минимальных дозах, а врачи не настаивают на постоянном приеме препаратов и достижении целевых уровней АД, формируются необратимые изменения в органах-мишенях, которые и приводят впоследствии к развитию тяжелых осложнений и смерти. Уже в этот период врачу следует оценить СС-риск больной и постараться нацелить его на коррекцию всех факторов риска и проведение постоянной терапии. Кроме всего прочего, врач должен понимать и попытаться объяснить пациентке, насколько сложен патогенез АГ, как важно оказывать влияние одновременно на несколько механизмов повышения АД и как трудно это сделать, применяя только один, даже самый современный и эффективный антигипертензивный препарат. В большинстве случаев пациенткам с АГ, даже при умеренном повышении АД, требуется назначение комбинированной антигипертензивной терапии – это позволит эффективно воздействовать на многочисленные патогенетические звенья не только АГ, но и СС-континуума в целом, поскольку современные антигипертензивные средства обладают различными протекторными эффектами, что позволяет предупреждать поражение или замедлять прогрессирование патологических изменений в органах-мишенях. Назначение

комбинированной антигипертензивной терапии на самых первых этапах ведения больных АГ соответствует современным рекомендациям и стандартам в лечении этого заболевания, и мы не должны игнорировать эту дополнительную возможность снижения риска развития СС-осложнений и смерти.

Главный внештатный специалист по эндокринологии главного управления здравоохранения Днепропетровской областной государственной администрации, заведующая отделением эндокринологии областной больницы им. И.И. Мечникова Екатерина Юрьевна Маляр посвятила



свое выступление влиянию метаболических нарушений на СС-риск. К.Ю. Маляр отметила наличие общих патогенетических механизмов в развитии ожирения и ССЗ, а также тесной связи между увеличением ИМТ и уровнем общей смертности

в популяции: доказано, что повышение ИМТ на 5 единиц приводит к увеличению уровня общей смертности на 30% (Prospective Studies Collaboration. Lancet, 2009). Напротив, снижение массы тела на 10 кг обеспечивает увеличение ожидаемой продолжительности жизни на 35% (Lean et al., 1990). В исследованиях показано, что снижение массы тела всего на 5% обуславливает улучшение липидного профиля, показателей АД, углеводного обмена, нормализацию функции ЛЖ сердца, уменьшение симптомов ночного апноэ, что способствует снижению СС-риска.

Не менее серьезное влияние на СС-риск и прогноз оказывает наличие нарушений углеводного обмена: известно, что инсулинорезистентность запускает патогенетический каскад, приводящий к развитию эндотелиальной дисфункции, дислипидемии, АГ и, в конечном итоге, – к атеросклерозу. Наличие сахарного диабета (СД) повышает риск развития ИБС у мужчин в 2-3 раза (Stamler et al., 1993). СД 2 типа сегодня рассматривается как эквивалент ИБС, и пациентки с диабетом нуждаются в проведении медикаментозной СС-профилактики.

К.Ю. Маляр подробно рассмотрела роль гормонов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – инкретинов – в регуляции секреции инсулина, а следовательно, и в регуляции гомеостаза глюкозы в организме человека. Действие инкретинов приводит к усилению глюкозозависимой секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы («инкретиновый эффект»). Наиболее популярным и изученным в настоящее время является глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1), стимулирующий выработку инсулина и подавляющий продукцию глюкагона в зависимости от уровня глюкозы в крови.

ГПП-1 продуцируется энтеро-эндокринными L-клетками тонкого кишечника, и регуляция его секреции из эндокринных клеток ЖКТ осуществляется с помощью нескольких внутриклеточных сигналов, включая протеинкиназу А, протеинкиназу С и кальций. Показано, что ГПП-1 секретруется в ответ на прием смешанной пищи и таких отдельных нутриентов, как глюкоза, жирные кислоты и пищевые волокна. Полученные на сегодня данные позволяют предположить, что ГПП-1 может обладать способностью стимулировать образование новых β -клеток у пациенток с СД 2 типа и недостаточным количеством функционирующих клеток. В последнее десятилетие благодаря фундаментальным и клиническим исследованиям развилось новое и перспективное направление в лечении СД 2 типа, основанное на использовании агонистов рецепторов ГПП-1, и для кардиологов и эндокринологов особенно важна информация, что этот новый класс препаратов может положительно воздействовать на состояние СС-системы. Установлено, что применение ГПП-1-миметиков способствует снижению систолического АД, уменьшению массы

тела, снижению уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) – достоверного индикатора уровня глюкозы в крови. Несмотря на предварительный характер полученных результатов, имеющиеся данные убедительно свидетельствуют о потенциальных преимуществах применения аналогов ГПП-1 у больных СД. ГПП-1-миметики в настоящее время широко доступны для лечения у больных СД 2 типа, и выявленные кардиопротекторные свойства препаратов данной группы могут быть использованы в комплексной терапии, направленной на снижение кардиоваскулярного риска у пациенток с диабетом.

Заведующий отделом профилактики эндокринных заболеваний Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Иванович Панькив рас-



смотрел методы коррекции инсулинорезистентности у пациенток с избыточной массой тела, а также способы профилактики ожирения. Профессор В.И. Панькив обратил внимание слушателей на то, что высокая распространенность ожирения

во всем мире в значительной мере обусловлена возникновением пищевой зависимости у людей, и эта зависимость формируется чаще всего уже в детском и подростковом возрасте вследствие потребления большого количества продуктов с низкой биологической ценностью, но с добавлением улучшителей вкуса. В результате потребляется гораздо большее количество пищи, чем это необходимо для восполнения энергетических затрат организма, а учитывая малоподвижный образ жизни, характерный для большинства современных людей, неудивительно, что ожирение занимает лидирующее место в перечне «эпидемий» XXI века. Изменения в питании настолько повлияли на биоценоз кишечника современного человека, что можно говорить о глобальной микробиологической катастрофе на уровне каждого жителя нашей планеты.

Особые опасения вызывает качество пищи, потребляемой сегодня украинцами. Большинство полуфабрикатов и продуктов быстрого приготовления – это «мусор» для организма, однако, к сожалению, такая еда особенно популярна среди подростков и молодых людей. Представители же старшего поколения все еще не осознают важную роль качественных белков и жиров в питании человека: модные диеты, исключаящие эти компоненты, приводят к высокому потреблению «быстрых» углеводов, сахарозаменителей и гидрогенизированных жиров. Приходится констатировать не только отсутствие у миллионов людей привычки задумываться о том, какие именно компоненты входят в состав гамбургеров или круассанов, но и, самое главное, – отсутствие стремления у государства привить им такую привычку. К сожалению, врачи нацеливают на изменение пищевых привычек тех лиц, которые уже стали их пациентами и нуждаются в лечении СД, ожирения, дислипидемий и других заболеваний, в развитии которых не последнюю роль играют образ жизни и качество питания. Но даже на этом этапе можно многое изменить, разяснив больным, как организовать правильное питание, основой которого должны быть натуральные продукты, содержащие высококачественные белки, жиры и «медленные» углеводы. Изменение рациона и режима питания должно быть неотъемлемой частью комплекса мероприятий, направленных на снижение СС-риска как у пациенток с СД, так и у кардиологических больных, и очень важно, чтобы кардиологи и эндокринологи тесно сотрудничали с целью повышения приверженности пациенток ко всем врачебным рекомендациям и назначениям.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

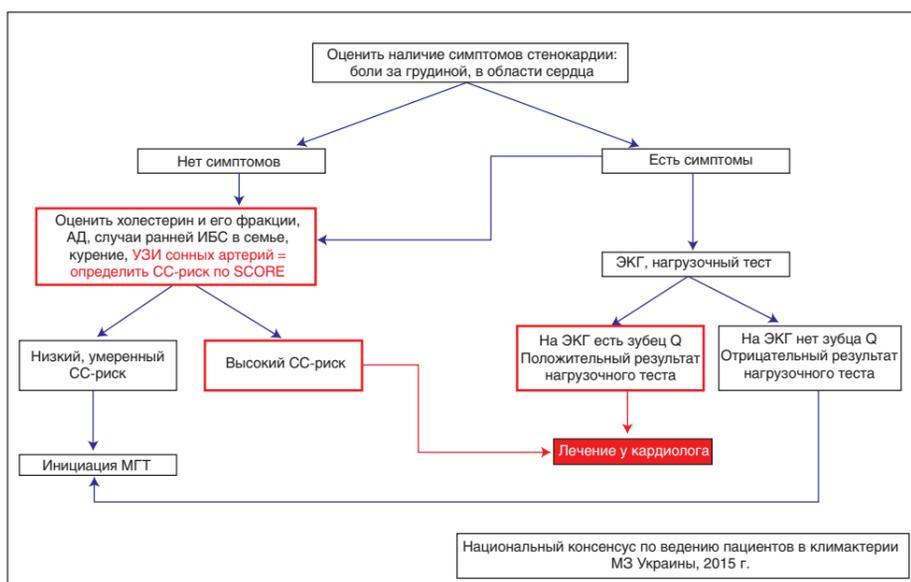
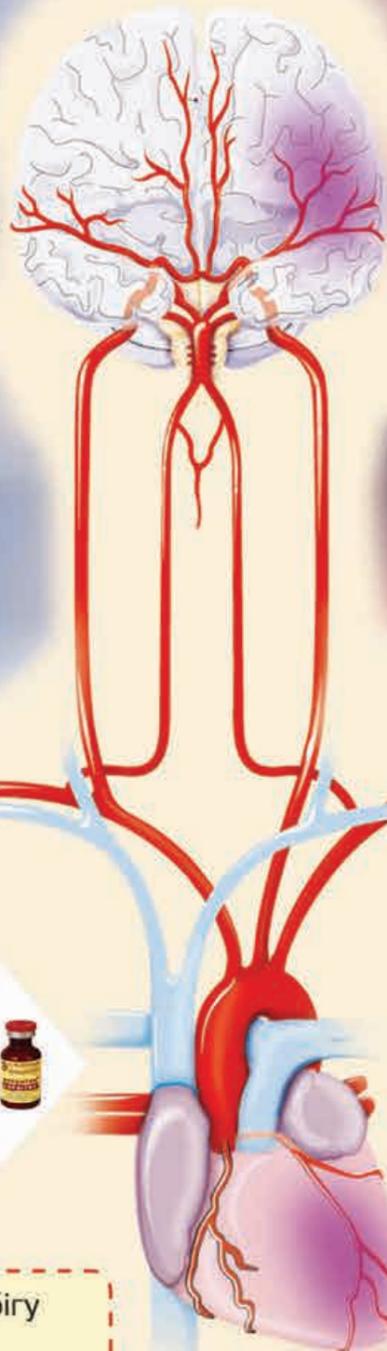


Рис. 3. Алгоритм обследования у кардиолога до назначения МГТ

КОРВІТИН®

ВОДРОЗЧИННА ФОРМА КВЕРЦЕТИНУ



НОРМАЛІЗАЦІЯ
ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ
ГЕМОДИНАМІКИ

ПОКРАЩЕННЯ СИСТОЛІЧНОЇ
ФУНКЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

ЗМЕНШЕННЯ ЗОНИ НЕКРОЗУ
МІОКАРДА ТА ПОСИЛЕННЯ
РЕПАРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ

ПОКАЗАННЯ

- Гостре порушення коронарного кровообігу
- Інфаркт міокарда
- Декомпенсація хронічної серцевої недостатності*
- Ішемічний інсульт, транзиторні ішемічні атаки
- Реперфузійний синдром при хірургічному лікуванні хворих на облітеруючий атеросклероз черевної аорти та периферичних артерій

*Розширення показань за результатами клінічних досліджень.
Наказ МОЗ України № 55 від 25.01.2013



Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників

Склад: 1 флакон містить корвітин, який є комплексом кверцетину — 0,05 г з повідомом (молекулярна маса 7 100 — 11 000) — 0,45 г

Ліофілізат для розчину для ін'єкцій.

По 5 флаконів у касеті, по 1 касеті у пеналі.

Фармакотерапевтична група. Капіляростабілізуючі засоби.
Біофлавоноїди. Код АТС С05С Х10**.

Протипоказання. Індивідуальна чутливість до кверцетину та/або інших компонентів препарату; виражена артеріальна гіпотензія; дитячий вік.

Побічні ефекти. Препарат добре переноситься хворими. При швидкому внутрішньовенному введенні або в комбінації з органічними нітратами можливе виникнення тимчасової помірної артеріальної гіпотензії, ін.

Категорія відпуску. За рецептом.

Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування.

БХФЗ  БСРР
www.bcrr.com.ua

ПАТ НВЦ «БОРЩАГІВСЬКИЙ ХФЗ»
03680 Україна, м. Київ-134, вул. Миру, 17
Тел.: (044) 205-41-23 (консультації)
Тел.: (044) 406-03-08 (аптека)

Электрическая нестабильность миокарда и комплексный подход к профилактике жизнеугрожающих аритмий у постинфарктных больных

Желудочковые тахикардии (ЖТ) с риском трансформации в фибрилляцию желудочков (ФЖ), возникающие в первые часы и дни при инфаркте миокарда (ИМ), и даже после успешных реперфузионных вмешательств, ассоциируются с высоким риском внезапной смерти и существенно ухудшают прогноз.

Член-корреспондент НАМН Украины, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко представил современный взгляд на механизмы и условия развития электрической нестабильности миокарда при остром коронарном синдроме (ОКС), а также прокомментировал возможности профилактики внезапной аритмической смерти у данной категории больных.



Желудочковые нарушения ритма часто становятся причиной внезапной смерти больных в раннем и отдаленном постинфарктном периоде, несмотря на оптимальное лечение. Жизнеугрожающие аритмии могут возникать не только в результате ишемии и гибели миокарда, но и при успешной реперфузионной терапии. В зоне высокого риска находятся также пациенты с ОКС без элевации сегмента ST. По данным анализа четырех крупных рандомизированных исследований, развитие ЖТ у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST повышает вероятность смерти в первые 30 дней в 11 раз, а ранняя трансформация ЖТ в ФЖ с остановкой кровообращения увеличивает этот риск в 68 раз (S.M. Al-Khatib et al., 2002). Знания механизмов и факторов риска развития аритмий важны не только для электрофизиологов и врачей отделений реанимации и интенсивной терапии, которые имеют дело с пациентами в острой фазе ИМ, но и для кардиологов, которые ведут больных после события.

В аритмогенезе при ишемии или реперфузионном повреждении миокарда участвует множество факторов на клеточном и молекулярном уровнях: нарушение функции натриевых каналов, перегрузка клетки кальцием, альфа- и бета-адренергическая активация и др. В результате локальных метаболических сдвигов сокращается длительность потенциала действия и период реполяризации кардиомиоцитов. Неоднородность характеристик ионных токов и различие фаз потенциалов действия между эпи- и эндокардиальными слоями миокарда создают условия для развития ЖТ и ФЖ под воздействием любого триггерного стимула.

В 1974 г. известный голландский электрофизиолог H. Wellens предложил концепцию электрической нестабильности сердца. Он предположил, что в поврежденном миокарде формируется субстрат развития аритмий, который проявляется при действии определенных стимулов, и его можно выявить, провоцируя электрической стимуляцией во время электрофизиологического исследования.

ЖТ и ФЖ у пациентов с ОКС могут возникать в первые 24 ч (к ним относятся и ранние реперфузионные аритмии) и в более поздние сроки. Аритмии, возникающие со вторых суток, обусловлены уже не только действием ишемии, но и началом формирования устойчивого аритмогенного субстрата в миокарде, поэтому имеют большее значение для прогноза.

Для развития ЖТ факторами риска являются выраженность ишемии (определяемая подъемом или депрессией сегмента ST на электрокардиограмме), перенесенный ИМ в анамнезе и наличие хронического обструктивного заболевания легких. Для ФЖ дополнительно к перечисленным факторам имеет значение наличие артериальной гипертензии – АГ (S.M. Al-Khatib et al., 2002). Это объясняется развитием гипертрофии и фиброза миокарда под действием длительной АГ. Участки фиброза становятся субстратом неоднородной возбудимости миокарда.

В основе развития поздних желудочковых аритмий лежит механизм re-entry – повторного входа возбуждения в одни и те же участки миокарда. По мере заживления зоны инфаркта и формирования рубца меняется только форма волны re-entry: из субэпикардиальной в первые 2–3 нед она становится трансмуральной в последующие 4–8 нед.

H. Wellens в 1970-х годах описал индукцию ЖТ при инвазивной программируемой электрической стимуляции желудочков сердца (ПСЖС). В дальнейшем этот протокол электрофизиологического исследования стали использовать не только для верификации механизма аритмии у пациентов, которые перенесли остановку кровообращения и были реанимированы, но и с целью идентификации больных острым ИМ (ОИМ) с высоким риском возникновения спонтанной устойчивой ЖТ, у которых еще не было

приступов аритмии (R. Denniss et al., 1986). Было показано, что наличие индуцированной ЖТ во время ПСЖС является независимым предиктором развития спонтанной жизнеугрожающей аритмии и смерти. В конце 1990-х – начале 2000-х гг. данный метод стали применять за рубежом для отбора пациентов высокого риска и имплантации им кардиовертеров-дефибрилляторов (КД) с целью профилактики внезапной аритмической смерти. Медикаментозная терапия зачастую не помогает улучшить прогноз у таких больных. В исследовании MUSTT было убедительно доказано, что у пациентов, которым имплантировали КД на основании результатов электрофизиологического исследования, достоверно улучшается выживаемость в последующие 5 лет, чего не происходит на фоне медикаментозной антиаритмической терапии без установки КД (A.E. Buxton et al., 1999).

По нашим наблюдениям, процент индуцированных стойких мономорфных ЖТ у пациентов, перенесших ОИМ, перед выпиской из стационара (на второй неделе) и через 2–3 года после события совпадает (А.Н. Пархоменко и соавт., 2001). Это свидетельствует о том, что субстрат будущих аритмий и риска внезапной смерти закладывается в первые дни заживления зоны инфаркта, в период раннего постинфарктного ремоделирования полости сердца и формирования рубца. Таких больных, а это около 25–30% от общей популяции пациентов с ИМ, можно и следует выделять для проведения активной терапии, направленной на предотвращение формирования постоянного аритмогенного субстрата и возникновения эпизодов опасных нарушений ритма в будущем.

Согласно нашим данным больные, у которых развивается ранняя постинфарктная дилатация сердца (в первые 10 дней) с конечно-диастолическим желудочковым индексом >100 мл/м², наиболее уязвимы для формирования электрической нестабильности миокарда (А.Н. Пархоменко и соавт., 1996). Это объясняет, почему терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИААПФ), которые влияют на процессы ремоделирования сердца, может предотвращать смертельные исходы в отдаленном периоде ИМ. Дилатация сопровождается гипертрофией миокарда и фиброзом, который нарушает гомогенность проведения. Простейший метод выявления негетерогенности реполяризации миокарда, которая создает условия для развития ЖТ, – это оценка дисперсии интервала QT по данным обычной ЭКГ. Увеличение дисперсии свидетельствует о возможной электрической нестабильности миокарда.

В ходе анализа дисперсии QT по данным цифровой ЭКГ обнаружен высокий показатель гетерогенности реполяризации у постинфарктных пациентов с резидуальной ишемией, которая выявлялась при проведении нагрузочных проб с добутином. Поэтому для снижения риска электрической нестабильности и формирования постоянного аритмогенного субстрата необходимо как можно раньше, в идеале в первые 2–3 недели после ИМ, устранить причину ишемии (стеноз коронарной артерии), в том числе при необходимости – хирургическими методами.

Ранняя ФЖ у пациентов с ОИМ считается относительно более благоприятной, чем поздняя. Однако при электрофизиологическом исследовании через 1–2 нед у пациентов, у которых в первые сутки ИМ развивалась ФЖ с остановкой кровообращения, индуцированная мономорфная ЖТ регистрировалась в 70% случаев. Это свидетельствует о том, что риск повторения жизнеугрожающей аритмии сохраняется, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию антиаритмическими препаратами и бета-блокаторами, назначенную после первого эпизода. Аритмогенный субстрат сформировался, и любой триггерный фактор может запустить ЖТ/ФЖ. Таким триггером может служить стресс, прекращение или пропуск приема лекарств, электролитные нарушения.

В нашем исследовании показано, что у пациентов с постинфарктными спонтанными желудочковыми аритмиями, особенно со стойкими ЖТ и ФЖ, нарушается соотношение холестерина и фосфолипидов клеточных мембран, повышается концентрация продуктов перекисного окисления (А.Н. Пархоменко и соавт., 1995). Это обосновывает раннее назначение гиполипемической терапии статинами у пациентов с ИМ.

Также активно исследуются антиаритмические эффекты препаратов метаболической терапии. Наиболее изученным в этом отношении у пациентов с ИМ является биофлавоноид кверцетин, известный в Украине как препарат Корвитин отечественного производителя (БХФЗ). Установлено, что стойкая мономорфная ЖТ

в 5 раз реже индуцируется у пациентов, получающих инфузионную терапию Корвитином в ранние сроки развития ОИМ. Предотвращение формирования аритмогенного субстрата в результате метаболической терапии ассоциируется с улучшением отдаленного прогноза на протяжении 5 лет наблюдения (рис. 1, 2).

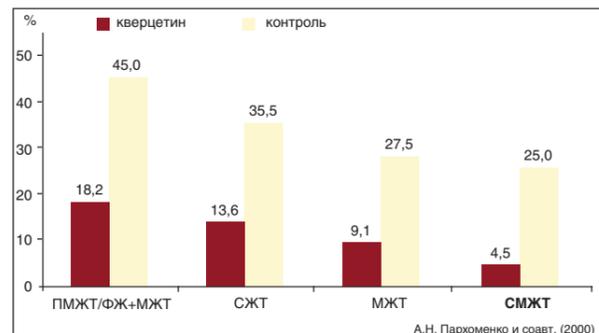


Рис. 1. Терапия кверцетином ассоциировалась с меньшей частотой возникновения желудочковых аритмий у пациентов с ОИМ

СЖТ – стойкие желудочковые тахикардии;
МЖТ – мономорфные желудочковые тахикардии;
СМЖТ – стойкие мономорфные желудочковые тахикардии.

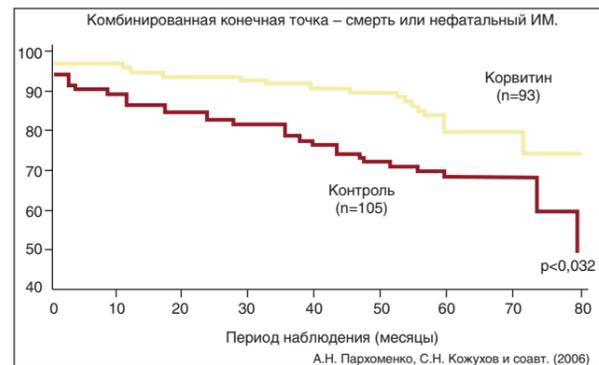


Рис. 2. Использование Корвитина в комплексном лечении ОИМ ассоциировалось с достоверным улучшением выживаемости пациентов в последующие годы

Таким образом, можно выделить два основных направления ведения пациентов с ИМ и высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий:

- 1) как можно более раннее восстановление кровотока – реваскуляризация миокарда (фармакологическим или интервенционным методом) для уменьшения размеров повреждения сердца;
- 2) раннее назначение препаратов, которые не являются антиаритмическими по своему основному эффекту, но влияют на процессы постинфарктного ремоделирования сердца, механизмы формирования стойкого аритмогенного субстрата и внезапной кардиальной смерти.

Таковыми свойствами обладают препараты нескольких классов:

- ИАПФ, антагонисты альдостерона (предотвращают ремоделирование и фиброзирование миокарда);
- бета-адреноблокаторы (уменьшают активность симпатической нервной системы и оказывают антиишемическое действие);
- электролиты (калий и магний, особенно у пациентов с гипокалиемией и гипомагниемией);
- статины (нормализуют соотношение содержания холестерина и фосфолипидов в клеточных мембранах, снижают риск жизнеугрожающих аритмий у пациентов высокого риска с электрической нестабильностью миокарда);
- антитромботические и антитромбоцитарные препараты (уменьшают риск ретромбозов);
- омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (обладают антиаритмическими свойствами, однако данные в отношении предупреждения внезапной кардиальной смерти противоречивы);
- препараты метаболической терапии (кверцетин).

Комплексный подход к лечению пациентов с ИМ позволяет уменьшить частоту применения антиаритмических препаратов, которые обладают проаритмогенным эффектом и могут повышать риск развития жизнеугрожающих аритмий. Целесообразным является включение в схему лечения инновационного лекарственного средства – внутривенной формы кверцетина (Корвитин), который обладает доказанным влиянием на биодоступность оксида азота и активность эндотелиальной NO-синтазы, что обуславливает проявление его защитных и репаративных свойств.

Подготовил Дмитрий Молчанов

Гиполипидемическая терапия статинами в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: дискуссия мировых экспертов

Статины – самые назначаемые лекарственные средства в мире. За 25 лет они изучены лучше, чем другие классы препаратов, – более миллиона пациенто-лет в клинических исследованиях и тысячи публикаций в авторитетных медицинских изданиях. Тем не менее дебаты о роли статинов в современном здравоохранении продолжают. В истории этого класса препаратов были и разоблачения опасных побочных эффектов, и сомнения в их эффективности у женщин и пожилых лиц, и недоверие к результатам исследований, спонсированных фармацевтической индустрией. С другой стороны, миллиардные инвестиции в генерацию доказательной базы статинов и их продвижение уже многократно окупились, а мощное научное лобби продолжает убеждать нас в исключительности статинов и в том, что недооценка их роли может стоить жизни пациентам. Так кто же прав?

Очередная дискуссия на эту тему недавно развернулась на страницах онлайн-журнала BMC Medicine. С аргументами и фактами в защиту статинов выступили M. Banach и D.P. Mikhailidis.

Maciej Banach – профессор кардиологии Медицинского университета г. Лодзь (Польша), член правления Европейского общества атеросклероза (EAS), основатель инициативной группы по проведению метаанализов исследований липидов и артериального давления (Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration – LBPMC). Сферы научных интересов: артериальная гипертензия, липидные нарушения, терапия дислипидемии, новые лекарственные средства для терапии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Dimitri P. Mikhailidis – лектор и почетный консультант в отделении клинической биохимии (клиника профилактики сосудистых заболеваний) Королевского госпиталя, Университетский колледж Лондона (Великобритания). Клинический интерес – профилактика сосудистых заболеваний, научный интерес – липиды и атеротромбоз.

Статины эффективно предотвращают сердечно-сосудистые события как при первичной, так и при вторичной профилактике.

Роль статинов во вторичной профилактике ССЗ

У пациентов с уже диагностированными ССЗ статины достоверно снижают риск развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, сердечно-сосудистой и общей смертности, что отражено в Европейских рекомендациях по ведению пациентов с дислипидемиями (2011). Доказано, что положительное влияние статинов на прогноз не зависит от уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). В исследовании с участием 1054 пациентов с острым ИМ и исходными уровнями ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л дальнейшая терапия статинами достоверно снижала частоту наступления комбинированной конечной точки (смерть, повторный ИМ, реваскуляризация, коронарное шунтирование) на 42% (K.H. Lee et al., 2011).

Принцип «чем ниже, тем лучше» вызывал дискуссии из-за сомнений в безопасности и целесообразности достижения уровней ХС ЛПНП <1 ммоль/л. Сомнения окончательно развеялись после опубликования в 2015 г. результатов исследований IMPROVE-IT, а также данных о безопасности и эффективности нового класса гиполипидемических препаратов – ингибиторов PCSK9.

В исследовании IMPROVE-IT включили более 18 тыс. пациентов, госпитализированных с острым коронарным синдромом (ОКС). Исходные уровни ХС ЛПНП составляли 1,3–2,6 ммоль/л у пациентов, которые уже получали липидснижающую терапию, и 1,3–3,2 ммоль/л у тех, кто ее не получал. Комбинация симвастатина (40 мг) и эзетимиба (10 мг) сравнивали с симвастатином (40 мг) и плацебо. Медиана ХС ЛПНП в ходе исследования составила 1,4 ммоль/л в группе комбинированной терапии и 1,8 ммоль/л в группе монотерапии симвастатином ($p < 0,001$). Первичная конечная точка, включавшая все сердечно-сосудистые события, на седьмом году наблюдения наступила у 32,7% пациентов группы комбинированной терапии и у 34,7% участников группы монотерапии симвастатином (относительный риск 0,936; $p = 0,016$). Частота побочных эффектов лечения в обеих группах была сопоставимой. Результаты исследования IMPROVE-IT подтвердили эффективность и безопасность интенсивного снижения уровня ХС ЛПНП у пациентов с ОКС (C.P. Cannon et al., 2015).

Результаты других исследований убеждают нас в том, что статинотерапия высокой интенсивности, например розувастатин 20–40 мг/сут или аторвастатин 40–80 мг/сут, позволяет достигать целевых уровней липидов более чем у 90% пациентов (M. Rizzo et al., 2012).

Терапия статинами стабилизирует атероматозную бляшку, уменьшает ее объем и положительно влияет на другие параметры, что было показано в недавно опубликованном

метаанализе внутрисосудистых ультразвуковых исследований морфологии атером (M. Banach et al., 2015).

Побочные эффекты статинов

Статины действительно вызывают побочные реакции, преимущественно это поражение скелетных мышц. Что касается других нежелательных явлений, сопутствующих терапии статинами (расстройство сна, выпадение волос, желудочно-кишечные расстройства и когнитивные нарушения), то для многих из них причинно-следственная связь до сих пор не доказана. Следует отметить, что пациенты, у которых исходно отмечались побочные эффекты статинов, исключались из клинических исследований, а данные о частоте побочных эффектов были получены в основном в наблюдательных когортных исследованиях, и, вероятно, они преувеличены. Тем не менее непереносимость статинов – это реальный феномен, который встречается примерно у 15% пациентов. Однако, потратив время на обсуждение возможных побочных эффектов и их коррекцию, мы можем успешно продолжать лечение статинами более чем у 90% больных, которые ранее жаловались на их непереносимость.

Остаточный сердечно-сосудистый риск

Тема остаточного сердечно-сосудистого риска на фоне терапии статинами также широко обсуждается уже много лет. По данным исследований, в зоне остаточного риска находятся 50–70% пациентов, принимающих статины. И связан этот риск в первую очередь с недостаточной интенсивностью терапии и недостижением целевых уровней ХС. В 2015 г. были опубликованы результаты масштабного исследования EUROASPIRE IV, в котором изучали образ жизни, факторы риска и стратегии терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) из 24 европейских стран. Несмотря на то что 87% больных принимают статины для вторичной профилактики, только у 21% пациентов категории высокого риска уровни ХС ЛПНП поддерживаются ниже 1,8 ммоль/л, у 58% – ниже 2,5 ммоль/л. Во многих европейских странах, как и в США, высокие дозы статинов (аторвастатин 80 мг или розувастатин 40 мг) используются менее чем у 5% пациентов высокого риска с дислипидемией, что можно объяснить грузом сопутствующих заболеваний и проблемой лекарственной полипрагмазии (С.М. Gamboa et al., 2014; M. Dorobantu et al., 2015).

Роль статинов в первичной профилактике ССЗ

Роль статинов в первичной профилактике также представляется хорошо доказанной. Метаанализ 14 рандомизированных клинических исследований – РКИ (90 тыс. участников) показал, что статины могут снижать пятилетнюю частоту больших коронарных событий, случаев реваскуляризации и инсульта на 12% на каждый 1 ммоль/л снижения уровня ХС ЛПНП, независимо от исходного липидного профиля и других характеристик (C. Vaigent et al., 2005). За все годы снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л в группах первичной профилактики (без ИБС в анамнезе) предотвращало 25 сосудистых катастроф на 1 тыс. участников. Эти результаты подтвердились в ходе метаанализа 10 РКИ (70 тыс. участников без ИБС), согласно которому статины достоверно снижали общую смертность на 12%, частоту больших коронарных событий – на 30%, больших цереброваскулярных событий – на 19% (J.J. Brugts et al., 2009). В исследовании JUPITER терапия розувастатином у практически здоровых лиц с нормальным уровнем ХС, но повышенным уровнем С-реактивного белка достоверно улучшала сердечно-сосудистый прогноз при наблюдении до 5 лет (P.M. Ridker et al., 2008).

Несмотря на продолжающуюся дискуссию о влиянии статинов на общую смертность, их роль в первичной профилактике у пациентов высокого риска не подлежит сомнению. У пациентов с низким и умеренным риском



M. Banach



D. Mikhailidis



A. Malhotra



S. Capewell

решение о начале приема статинов следует принимать индивидуально, учитывая и степень кардиоваскулярного риска, и риски возникновения побочных эффектов (например, возможность развития диабета, особенно у пациентов с избыточной массой тела и/или инсулинорезистентностью).

Плейотропные эффекты статинов

Статины называют лекарством XXI века. Это объясняется не только их мощным гиполипидемическим действием, но и плейотропными эффектами, такими как противовоспалительный, антиоксидантный и антитромботический. Эти нелипидные свойства также послужили предметом дискуссий в научном мире. Возможно, это просто результат интенсивного снижения уровня ХС ЛПНП, вследствие чего подавляются процессы воспаления, окислительного стресса и происходит стабилизация атероматозной бляшки? Чтобы прояснить этот вопрос, мы в составе инициативной группы LBPMC выполнили серию метаанализов, посвященных плейотропным эффектам статинов. Эндотелиальная дисфункция может быть связана с повышением уровня циркулирующего асимметричного диметиларгинина – метаболита L-аргинина, который ингибирует синтез оксида азота (NO). Проанализировав данные 9 РКИ с общим количеством участников 1134, мы установили достоверное снижение концентрации диметиларгинина у пациентов, которые принимали статины, по сравнению с группами плацебо: $-0,104$ ммоль, $p < 0,0001$ (C. Serban et al., 2015). По результатам 15 РКИ, на фоне статинотерапии достоверно снижалась концентрация в плазме крови эндотелина-1 (в среднем $-0,30$ пг/мл, $p < 0,01$), причем различия с группами плацебо по этому эффекту оставались статистически значимыми независимо от длительности терапии и дозы статинов (A. Sahebkar et al., 2015).

Мы также изучали антитромботические эффекты статинов, анализируя изменения уровня D-димера и антигена к фактору Виллебранда (WFAg). Фактор Виллебранда вовлечен в процессы адгезии тромбоцитов, связывания и транспортирования VIII фактора свертывания,

формирования тромба. Повышенная концентрация WF ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией и/или повреждением. В первом из метаанализов с участием 1165 пациентов показано достоверное снижение D-димера на фоне статинотерапии (-0,988 мкг/мл; $p=0,001$), но эффект был достоверным только по данным исследований с длительностью терапии ≥ 12 нед (-0,761 мкг/мл; $p<0,001$) и только в отношении липофильных статинов – аторвастатина и симвастатина (-1,364 мкг/мл; $p=0,001$). Во втором метаанализе продемонстрировано достоверное снижение уровня WFAg в плазме крови в результате терапии статинами. Эффект липофильных статинов был выражен сильнее, чем гидрофильных. Чем дольше пациенты принимали статины, тем более выраженным было снижение уровня WFAg (A. Sahebkar et al., 2015).

Таким образом, результаты метаанализов свидетельствуют о наличии у статинов множественных механизмов влияния на процессы, лежащие в основе эндотелиальной дисфункции и атеротромбоза. И эти данные подтверждают исключительную роль статинов как в первичной, так и во вторичной профилактике ССЗ.

А теперь представим точку зрения оппонентов, которые не считают снижение уровня липидов самой важной превентивной мерой в отношении ССЗ. Свое мнение на этот счет отстаивают A. Malhotra и S. Capewell.

Aseem Malhotra – почетный консультант-кардиолог госпиталя Frimley Park (графство Саррей, Великобритания). Сферы научных интересов: профилактическая и персонализированная медицина, гиперхолестеринемия и гипертензия.

Simon Capewell – профессор клинической эпидемиологии в отделе общественного здравоохранения Университета Ливерпуля (Великобритания). Сферы научных интересов: глобальные тенденции распространенности ССЗ, разработка эффективных и экономически обоснованных стратегий профилактики ССЗ.

Опубликованные данные однозначно указывают на пользу статинов во вторичной профилактике, то есть у пациентов с подтвержденным ССЗ. По результатам крупнейшего исследования, абсолютное снижение смертности составило 1,2% за 5 лет приема статинов; назначить статины необходимо 83 пациентам с ССЗ, чтобы предотвратить один летальный исход (показатель NNT= 83) (D. Newman, 2015). Но это не относится к первичной профилактике, особенно у лиц с низким сердечно-сосудистым риском. Крупнейший метаанализ исследований статинотерапии, выполненный исследовательской группой CTT Collaboration, не выявил влияния на смертность у лиц с расчетным 10-летним риском развития ССЗ $<20\%$ (J.D. Abramson et al., 2013).

В связи с отсутствием достоверных данных, подтверждающих снижение смертности, возникают вопросы относительно пользы и потенциального вреда статинов. Мы считаем, что для того чтобы решение о назначении статинов было действительно информированным и обоснованным с этической точки зрения, необходимо оценивать не только NNT, но и показатель минимального количества назначений для нанесения вреда (NNH). При этом нельзя ориентироваться только на результаты исследований, спонсированных фармацевтическими компаниями. Одна из ключевых проблем – слишком селективный отбор участников (узкие критерии включения). Во время вводного периода исследований, до рандомизации, также отсеивается много пациентов, которые плохо переносят назначенную терапию. Например, до начала исследования Heart Protection Study было исключено 36% больных, прошедших скрининговые обследования. Таким образом, в статистический анализ не попали пациенты, у которых, возможно, возникали побочные реакции на фоне приема симвастатина, в том числе мышечные симптомы. По данным исследования USAGE (2013), которое проводилось в общей популяции США, и других подобных популяционных срезов, более половины потребителей статинов прекращали лечение в течение первого года, причем 62% пациентов указывали в качестве причины такого решения именно развитие побочных эффектов (D.M. Mann et al., 2010). Конечно, следует иметь в виду неконтролируемый характер опроса больших когортов населения. Однако и данные о том, что в РКИ, спонсированных фармацевтическими компаниями, не было выявлено достоверных различий в отношении частоты побочных эффектов между группами статинотерапии и плацебо, выглядят бесполезными (J.A. Finogold et al., 2014). Как точно сформулировано в недавно опубликованном обзоре на эту тему, такие данные просто «придают ложную точность предвзятым оценкам» (B.A. Golomb et al., 2015). В клинических исследованиях не проводилась адекватная оценка самых частых побочных эффектов, о которых сообщали пациенты, особенно мышечных болей и когнитивных нарушений. Глава исследовательской группы CTT Collaboration недавно признался, что в своих метаанализах они не учитывали все возможные побочные эффекты (L. Johnston, 2015). А каждый практикующий врач знает, что побочные эффекты часто выявляются, если больных об этом расспросить. Публично спонсируемое РКИ с участием 1016 пациентов категории низкого риска, принимавших 20 мг симвастатина или 40 мг правастатина, показало, что оба препарата вызывали значимый побочный эффект – снижали переносимость физических нагрузок. До 40% женщин отметили у себя снижение энергии или истощение во время выполнения упражнений (B.A. Golomb et al., 2012). К счастью, большинство

побочных эффектов статинов проходят после отмены препарата. Однако не стоит легкомысленно относиться к данным о небольшом повышении риска развития сахарного диабета (СД) 2 типа (0,5-1,1%), который напрямую связан с приемом статинов.

Более 80% ССЗ вызваны образом жизни и средовыми факторами, особенно нерациональным питанием, курением, употреблением алкоголя и малоподвижным образом жизни. Фактор питания имеет огромное значение, вызывая большее количество ССЗ и смертей, чем табак, алкоголь и гиподинамия вместе взятые (J.N. Newton et al., 2015). У лиц категории низкого сердечно-сосудистого риска одно съеденное яблоко в день предотвращает столько же инфарктов, сколько прием статинов (A.D. Briggs et al., 2013).

В крупном испанском РКИ с участием 7445 лиц категории высокого риска, но без диагностированных ССЗ на момент включения средиземноморская диета с обязательным употреблением 30 г орехов или 4 столовых ложек оливкового масла в день снижала риск сердечно-сосудистых событий почти на треть (R. Estruch et al., 2013). Исследование было досрочно остановлено, когда медиана срока наблюдения составила 4,8 года. Возможно, если бы средиземноморский тип питания сравнивали со средне-статистической западной диетой, то профилактический эффект был бы еще более выраженным.

Очень важно, что преимущества диеты не зависят от изменений уровня ХС. Они обусловлены действием альфа-линоленовой кислоты, полифенолов и других омега-3 жирных кислот, которыми богаты орехи, оливковое масло, жирная рыба, овощи и фрукты. Их быстрые положительные эффекты реализуются через подавление процессов воспаления, атеросклероза и тромбообразования (S. Chakrabarti et al., 2013). Поэтому концепция снижения уровня ХС как единственной мишени в профилактике ССЗ, очевидно, не продуктивна. Вместо этого следует обратить больше внимания на инсулинорезистентность как еще один важнейший фактор риска развития ССЗ. Математическая модель демонстрирует, что профилактика инсулинорезистентности в молодом возрасте может предотвратить 42% ИМ. Это больше, чем в результате коррекции гипертензии (36%), уровня ХС липопротеинов высокой плотности (31%), массы тела (21%) или ХС ЛПНП (16%) (D. Eddy et al., 2009).

Скорее всего, профилактический эффект статинов в отношении ССЗ обусловлен их плеiotропными свойствами, которые не зависят от снижения уровня ХС ЛПНП. Мы считаем, что в первичной профилактике фокус внимания следует перенести на пищевые факторы, которые приносят доказанную пользу.

Комментарий



Richard Hobbs – профессор первичной медицинской практики, директор инициативной группы по прикладным исследованиям Национального института исследований здоровья (Оксфорд, Великобритания). Научные интересы: эпидемиология ССЗ и клинические исследования по оценке сердечно-сосудистых рисков.

В этой дискуссии Vanach и Mikhailidis заявляют об эффективности статинов в первичной и вторичной профилактике всех основных сердечно-сосудистых событий, ссылаясь на многие исследования, в основном проведенные Союзом исследователей терапии холестерина (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration). Они признают высокую частоту побочных эффектов, связанных с приемом статинов, но считают, что эту

проблему можно преодолеть, помогая пациентам остаться на терапии. Опасность слишком существенного снижения уровня ХС ЛПНП авторы считают надуманной, и приводят данные исследований, в которых без ущерба для здоровья больных достигались уровни ниже 0,65 ммоль/л. Обсуждая пользу статинов в первичной профилактике, эксперты, тем не менее, обращают внимание на высокий остаточный риск: около 75% сердечно-сосудистых событий происходят, несмотря на снижение уровня липидов. В качестве заключительного аргумента в пользу применения статинов исследователи приводят доказательства противовоспалительных и других нелипидных эффектов.

Malhotra и Capewell на основании той же доказательной базы делают совсем другие заключения. Признавая однозначно доказанную пользу статинов во вторичной профилактике, они отрицают их преимущества в первичной профилактике, аргументируя это тем, что метаанализы не подтвердили достоверного влияния статинов на выживаемость и что некоторое уменьшение частоты сердечно-сосудистых событий не сопровождалось снижением общей заболеваемости ИБС. Ученые также подчеркивают, что частота побочных эффектов статинов недооценивается и даже специально нивелируется дизайном исследований, что относится и к метаанализам группы CTT Collaboration. Оппоненты приводят данные о повышении частоты новых случаев диабета среди пациентов, которые получают статины, и о том, что большинство больных прекращают их прием по причине развития побочных эффектов. Они считают, что путем изменения пищевых предпочтений можно предотвратить большее количество сосудистых катастроф, и приводят убедительные доказательства пользы определенных нутриентов.

Так что же делать клиницистам, если даже среди ученых возникают существенные разногласия в трактовке доказательной базы? Конечно, доказательства редко бывают полными, и нам необходимо учиться сопоставлять исследовательские данные с реалиями жизни. Недостатки есть и у РКИ (вводные фазы, селективная выборка пациентов, нацеленность на подтверждение эффективности), и у наблюдательных исследований, которые проводятся в выборочных популяциях и т.д.

Наши эксперты признают ценность статинов во вторичной профилактике, но расходятся в оценке значимости побочных эффектов. Развитие самого опасного из них –

рабдомиолиза – наблюдается у 1 на 10 тыс. пациентов (C. Vaigent et al., 2010), но это в 400 раз реже, чем возникновение желудочно-кишечных кровотечений, вызванных низкими дозами ацетилсалициловой кислоты. Это опасное, но редкое явление отмечалось преимущественно у лиц пожилого возраста с грузом заболеваний. Рабдомиолиз можно быстро диагностировать, а после отмены статинотерапии состояние в короткие сроки нормализуется. Вероятно, информация о риске развития рабдомиолиза служит причиной растущей обеспокоенности населения любыми мышечными симптомами, возникновение которых далеко не всегда связано с приемом статинов. Подпитываемое средствами массовой информации, это беспокойство может становиться причиной низкой приверженности к статинотерапии. Между тем, систематический обзор 14 РКИ с использованием статинов в первичной профилактике (46 262 участника) не выявил прямой связи наблюдавшихся побочных эффектов, в том числе мышечных, с приемом статинов, кроме бессимптомного повышения уровня печеночных трансаминаз, которое отмечалось на 0,4% чаще в группах активной терапии по сравнению с плацебо (J.A. Finogold et al., 2014).

Вторая веская причина сомнений в безопасности статинов – повышение абсолютного риска развития СД на 0,5% (95% доверительный интервал 0,1-1%; $p=0,012$), по данным анализа тех же РКИ (J.A. Finogold et al., 2014). Несмотря на это, исходы у пациентов, которые за период исследования преодолевали пороговый критерий HbA_{1c} для постановки диагноза СД, были такими же, как и среди участников, которые оставались в зоне нормогликемии. К тому же мы знаем, что пациенты с СД получали даже больше пользы от терапии статинами в плацебо-контролируемых исследованиях.

Что касается пользы статинов, то здесь все более определено. Лично я считаю, что все данные однозначно указывают на стойкий эффект снижения относительного риска при любых уровнях липидов в современных популяциях. Национальный институт здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE), американские и европейские экспертные организации считают оправданным назначение статинов даже пациентам с низким сердечно-сосудистым риском. Будут ли они их принимать – это личный выбор, и мы не должны склонять пациента к тому или иному решению. У одних пациентов страх перед ССЗ доминирует, и они хотят принимать статины, независимо от величины расчетного риска. У других, наоборот, побеждает фобия побочных эффектов. На что мы не должны претендовать, так это на точность оценки сердечно-сосудистого риска, ведь наши инструменты довольно грубые и работают на популяционном, но не на персональном уровне. Многие люди с низким расчетным риском умирают преждевременно. То, что произошло с нашими родителями, возможно, более точно указывает на то, что произойдет с нами, хотя это не учитывается в существующих калькуляторах риска. Возможно, нам следует внимательнее слушать пациентов, выяснять, что на самом деле их беспокоит, и учитывать их предпочтения, вместо того чтобы бесконечно колебаться между «за» и «против» из-за субъективности восприятия огромной доказательной базы?

Публикуется в сокращении.

Перевел с англ. **Дмитрий Молчанов**

Hobbs et al. BMC Medicine, 2016, 14: 4



ТІВОРТІН®

Незамінний донатор оксиду азоту



У складі комплексної терапії ІХС сприяє:

- підвищенню толерантності до фізичного навантаження¹⁻²;
- зниженню добового використання нітрогліцерину²;
- при комбінованому використанні із статинами достовірно більше знижує рівень тригліцеридів у порівнянні із плацебо+статини³;
- нівелюванню побічної дії β-адреноблокаторів – еректильної дисфункції.

www.tivortin.com

1. Коноплева Л.Ф. L-аргинин при ишемической болезни сердца: исследования продолжают // TheGaria. - 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 легень, 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 преєклампсія, 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



Г.В. Дзяк, академик НАМН України, д. мед. н., профессор, А.М. Василенко, д. мед. н., профессор, В.А. Потабашний, д. мед. н., профессор, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

С чего начинаются сосудистые катастрофы?

В помощь практическому врачу

В настоящее время в клинической практике большое значение придается нарушению функции эндотелия сосудов в развитии и прогрессировании заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Эндотелий — тонкая полупроницаемая мембрана, отделяющая кровотока от глубинных структур сосуда, которая непрерывно вырабатывает огромное количество важнейших биологически активных веществ. Учитывая то, что эндотелий сосудов продуцирует более 30 гуморально-активных веществ, его выделили в самостоятельный эндокринный (паракринный) орган. Эндотелий состоит из триллиона эндотелиоцитов, выстилающих внутреннюю поверхность сосудов, и является самым крупным эндокринным органом.

Клетки эндотелия обладают как метаболическими свойствами, так и функциями синтеза, продуцируя следующие факторы:

- факторы вазодилатации: оксид азота (NO), простациклин;
- факторы вазоконстрикции: эндотелин-1 (ЭТ-1), ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), тромбосан А2, лейкотриены, свободные радикалы;
- факторы прокоагуляции: фактор Виллебранда, тромбосан А2, тромбопластин, фактор V, фактор активации тромбоцитов, ингибитор активатора плазминогена;
- антитромботические факторы: гепарин, антитромбин, простациклин, тромбомодулин, активатор плазминогена.

Наряду с этим эндотелий продуцирует межклеточные вещества (коллаген, фибронектин и др.), факторы роста, воспалительные медиаторы (интерлейкин 1, 6, 8 и др.). Эндотелий сосудов участвует и в обмене липидов с помощью рецепторов липопротеинов низкой плотности и липопротеинлипазы.

При развитии сосудистых катастроф в роли главного «актера» в этой «драме» выступает NO, который участвует в регуляции просвета сосудов, скорости кровотока, ремоделирования стенок сосудов, реологии крови и стабильности атеросклеротической бляшки. NO образуется из аминокислоты L-аргинина под влиянием ферментов — NO-синтаз (нейрональной, индуцибельной, эндотелиальной). Роль эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) хорошо изучена в клинических условиях. Значительное снижение экспрессии eNOS приводит к эндотелиальной дисфункции (ЭД) сосудистого русла и, как следствие, к повышению общего периферического сосудистого сопротивления и снижению перфузии миокарда (А.Е. Березин, 2015). Что касается результатов клинических исследований при нарушении экспрессии индуцибельной синтазы (iNOS), то они противоречивы.

Эндотелий выполняет 4 важные функции:

1. Регуляция тонуса сосудов. Эндотелий поддерживает нормальное артериальное давление (АД), приводит к сужению сосудов, когда необходимо ограничить кровоток, или расширяет их в активно функционирующем органе, нуждающемся в увеличении кровотока.
2. Расширение и восстановление сети кровеносных сосудов. Эндотелиальные клетки делятся и образуют новые капилляры, через которые в ткани входят стволовые клетки и возобновляют поврежденный орган.
3. Регуляция свертывания крови. Эндотелий предупреждает образование тромбов в норме и активирует процесс свертывания крови при повреждении сосудов.
4. Активно участвует в местном воспалении, пропускает из крови через стенку сосудов в ткани защитные антитела и лейкоциты, осуществляя тем самым защитные механизмы выживания.

Согласно современным представлениям о сердечно-сосудистом континууме, сохраненная функция эндотелия — это форпост, который длительное время сдерживает развитие патологических процессов, приводящих к сосудистым катастрофам. Таким образом, сегодня у нас появилась новая цель в профилактике сердечно-сосудистых осложнений — лечение ЭД.

Дисфункция эндотелия — это дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротекторных, антипролиферативных

и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов.

Основными факторами, стимулирующими клетки эндотелия, являются: 1) изменение скорости кровотока; 2) циркулирующие и/или «внутристеночные» нейrogормоны; 3) факторы тромбоцитарного происхождения.

При изменении скорости кровотока увеличивается давление (напряжение) сдвига на сосудистую стенку (рис. 1), что отрицательно влияет на функцию эндотелия. В ответ на повышение давления сдвига происходит парадоксальная реакция эндотелия с преобладанием синтеза вазоконстрикторов, протромботических веществ, прокоагулянтов, фактора стимуляции роста, провоспалительных и прооксидантных биологически активных веществ.

На сегодня доказано наличие прямой корреляционной связи между степенью ЭД и частотой сердечно-сосудистых событий: чем больше выражена ЭД, тем чаще развиваются сосудистые катастрофы (рис. 2).

В числе факторов риска развития ЭД: гиперхолестеринемия, курение, частые стрессовые ситуации, нарушения углеводного обмена, пожилой возраст, ожирение. Важнейшим фактором риска развития ЭД является хроническая гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, поэтому среди заболеваний с выраженной ЭД — артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца — ИБС (острая и хроническая формы), легочная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), миокардит, сахарный диабет.

Основные проявления ЭД:

- 1) нарушение биодоступности NO (считается, что именно это обстоятельство играет ключевую роль в развитии ЭД под влиянием факторов риска возникновения ИБС):
 - подавление экспрессии/инактивация eNOS и снижение синтеза NO;
 - уменьшение количества рецепторов на поверхности эндотелиальных клеток (в частности, мускариновых), раздражение которых в норме приводит к образованию NO;
 - повышение деградации NO: разрушение NO происходит прежде, чем вещество достигнет своего места действия (так действует, например, супероксидный анион, один из продуктов оксидативного стресса);
- 2) повышение активности АПФ на поверхности эндотелиальных клеток;
- 3) повышение выработки клетками эндотелия ЭТ-1 и других вазоконстрикторных субстанций;
- 4) нарушение целостности эндотелия — деэндотелизация.

Роль ЭД в развитии функциональной окклюзии сосудов представлена на рисунке 3. При дуплексном сканировании брахиоцефальных сосудов выявлена старая мономорфная, кальцифицированная атеросклеротическая бляшка, которая вызвала сужение просвета сонной артерии на 72%. Однако причиной ишемического инсульта с летальным исходом послужил тромб, который образовался на более молодой, неомогенной, некальцифицированной бляшке, находящейся дистальнее старой. Молодая атеросклеротическая бляшка образовалась в результате завихрения потока крови после прохождения через старую бляшку. Это завихрение разрушило слой эндотелия сонной артерии, привело к «облысению» стенки сосуда. В результате прямого воздействия вазоконстрикторов и липидов сыворотки крови в указанном месте сформировалась молодая бляшка с нестабильной крышкой, что и привело к образованию тромба на ней с почти полной окклюзией сонной артерии. Этим объясняется тот факт, что примерно в 50% случаев при аутопсии обнаруживают тромбы не на старой бляшке, угрожающей окклюзией, а на молодой.

Разрыв атеросклеротической бляшки обычно происходит на фоне выраженной ЭД (рис. 4).

Клиницисту нет необходимости определять состояние функции эндотелия у кардиологических пациентов. Априори доказано, что у пациентов с АГ, ИБС, миокардитом, ХСН, цереброваскулярной патологией и другими заболеваниями имеет место ЭД. Лечащему врачу важно это знать и включать в схему лечения таких пациентов препараты, способные улучшить функцию эндотелия.



Г.В. Дзяк



А.М. Василенко

Классификация эндотелиопротекторов:

- заместительные органические протекторные вещества (стабильные аналоги простациклина, нитровазодилататоры);
- стимуляторы синтеза эндотелиальных вазодилататоров, ингибиторы или антагонисты эндотелиальных вазоконстрикторов (ингибиторы АПФ, сартаны);
- антиоксиданты (витамины E и C);
- мембранопротекторы (статины, эссенциальные фосфолипиды);
- L-аргинин.

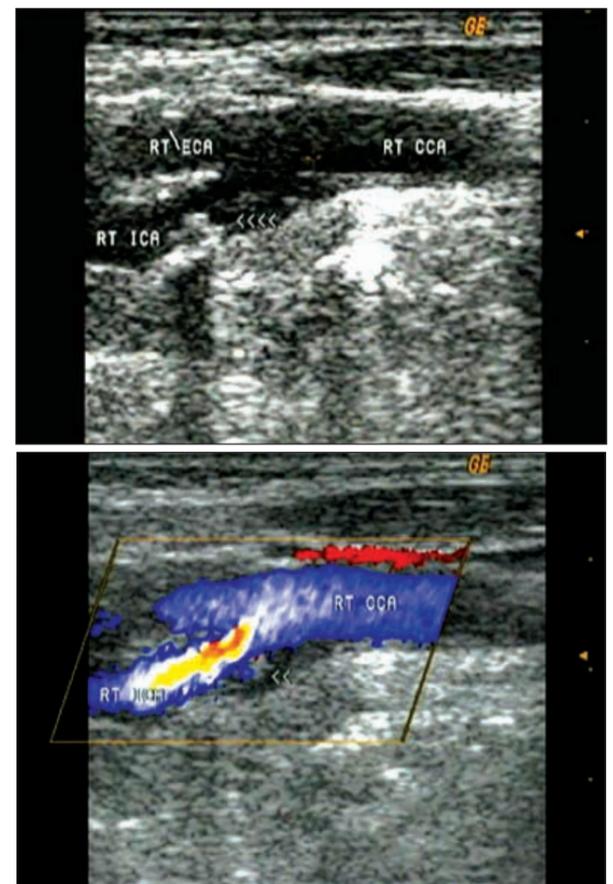


Рис. 3. Дуплексное исследование брахиоцефальных сосудов

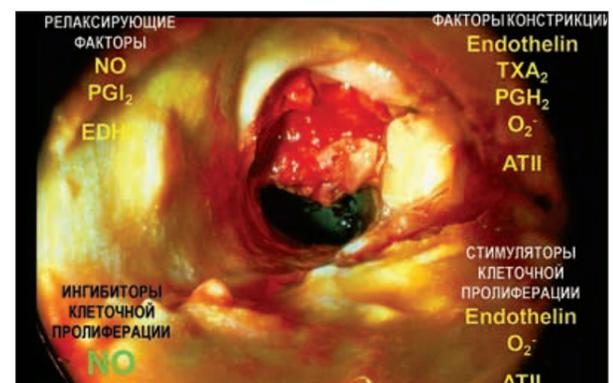


Рис. 4. Разрыв атеросклеротической бляшки на фоне выраженной ЭД

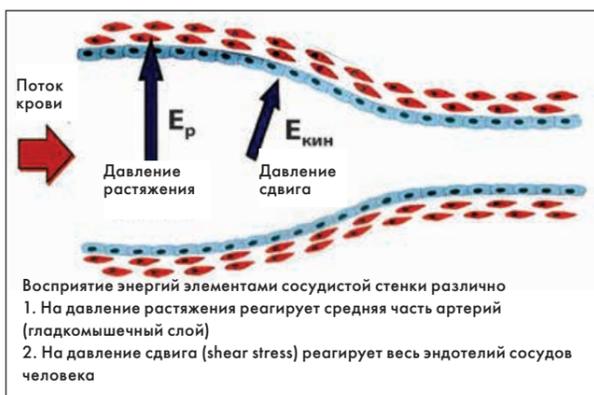


Рис. 1. Физиологические основы ЭД

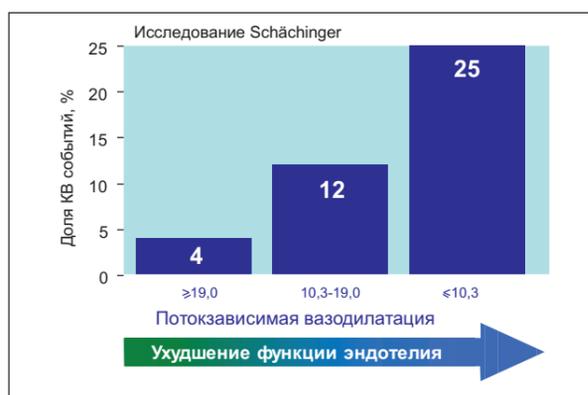


Рис. 2. ЭД органов эндотелия

Продолжение на стр. 44.

Г.В. Дзяк, академик НАМН Украины, д. мед. н., профессор, А.М. Василенко, д. мед. н., профессор, В.А. Потапашний, д. мед. н., профессор, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

С чего начинаются сосудистые катастрофы?

В помощь практическому врачу

Продолжение. Начало на стр. 43.

Препараты, улучшающие функцию эндотелия сосудов

1. Ингибиторы АПФ. Доказана высокая эффективность рамприла и периндоприла в связывании АПФ, расположенного на эндотелии сосудов. Именно эти препараты продемонстрировали способность влиять на выживаемость после инфаркта миокарда, что послужило основанием для включения их в протоколы лечения пациентов с ишемической болезнью сердца.
2. Бета-адреноблокаторы: только вазодилатирующие препараты (небиволлол, карведилол) оказывают положительное влияние на функцию эндотелия.
3. Сартаны.
4. Антагонисты кальция (например, лерканидипин, амлодипин).
5. Статины (плейотропный эффект).
6. Стимулятор (субстрат) NOS – L-аргинин (Тивортин).

Клинические эффекты L-аргинина как донатора NO с позиций доказательной медицины

В исследованиях доказано, что применение L-аргинина способствует повышению толерантности к физической нагрузке у пациентов с ИБС по данным пробы с 6-минутной ходьбой и при велоэргометрической нагрузке (P. Clarkson et al., 1996; A.J. Maxwell et al., 2000). Применение инфузий L-аргинина у пациентов с ИБС показало увеличение диаметра просвета сосуда в стенозированном сегменте на 24-30% (A.J. Maxwell et al., 2000; J.O. Parker et al., 2002). Установлены также положительные эффекты L-аргинина (снижение уровня диастолического АД) при добавлении к стандартной терапии АГ (S.G. West et al., 2005).

Особенно ценной в клинической практике является способность L-аргинина влиять на центральное артериальное давление, уменьшая таким образом гемодинамическую нагрузку на церебральные, коронарные и почечные артерии. Следует отметить, что D-аргинин не обладает таким выраженным влиянием на АД.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании доказано позитивное влияние

L-аргинина на гемодинамику и толерантность к физической нагрузке у пациентов с легочной гипертензией. Установлено значительное повышение концентрации L-цитруллин в плазме крови таких пациентов на фоне приема L-аргинина, указывающее на усиление продукции NO, а также снижение на 9% среднего легочного АД.

В 2009 г. V. Vai и соавт. представили результаты метаанализа 13 рандомизированных исследований, в которых изучали влияние L-аргинина на функцию эндотелия сосудов при гиперхолестеринемии, стабильной стенокардии, заболеваниях периферических артерий, ХСН. Как показали результаты метаанализа, применение L-аргинина

даже короткими курсами существенно увеличивает эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии по сравнению с плацебо, что является показателем улучшения функции эндотелия.

Мы имеем определенный опыт лечения пациентов с ХСН ишемического генеза и анемическим синдромом (АС), который развивался у наших больных на фоне кардиоренального синдрома. Эти данные представляют интерес в связи с тем, что у пациентов пожилого возраста с ХСН и АС развивается более выраженная ЭД по сравнению с больными с ХСН без АС.

В нашем исследовании у пациентов с ХСН II функционального класса (ФК) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и АС уровень ЭТ-1 превышал таковой в группе сравнения (без АС) в 1,5 раза. У больных с ХСН III-IV ФК, систолической дисфункцией ЛЖ и АС уровень ЭТ-1 увеличивался в 2 раза по сравнению с контрольной группой. Пациенты получали базисную терапию ХСН в соответствии с существующим протоколом; на фоне этого лечения мы проводили коррекцию АС и ЭД (рис. 5).

Через 3 мес лечения уровень ЭТ-1 достоверно снизился на 37,2% у больных с ХСН и АС с сохраненной ФВ ЛЖ. При наличии систолической дисфункции ЛЖ уровень ЭТ-1 снизился менее выраженно – на 15,2%. Проспективное наблюдение за этими пациентами в течение 5 лет показало, что выживаемость больных, которые лечились по разработанной нами схеме, существенно (52,9±0,03%) увеличилась. Полученные результаты позволяют утверждать, что активная терапия ЭД способствует более быстрому уменьшению ФК ХСН (Г.В. Дзяк и соавт., 2012).

В заключение отметим, что наиболее простой и доступный способ профилактики ЭД – это умеренные физические нагрузки: физическая зарядка по утрам, неспешная размеренная ходьба, прогулки перед сном. Однако кардиологические пациенты, у которых имеет место выраженная ЭД, усугубляющаяся уже существующим сердечно-сосудистым заболеванием, нуждаются в ее медикаментозной коррекции. Включение L-аргинина в схему терапии таких пациентов будет способствовать более эффективному восстановлению эндотелиальной функции и замедлению прогрессирования кардиоваскулярного континуума.



Рис. 5. Комплексная терапия больных с ХСН и АС

• Дайджест

Терапия статинами, уровни холестерина и сердечно-сосудистые события в популяции высокого риска

Американские ученые, используя национальную базу данных страховых обращений за медицинской помощью и в аптеки, ретроспективно проанализировали особенности назначения статинов, частоту достижения целевых уровней холестерина и сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или эквивалентными ИБС факторами риска в течение года после постановки диагноза. В анализ включили данные 175 103 больных ИБС (когорты 1) и 68 209 пациентов с эквивалентными факторами риска – сахарным диабетом 2 типа, заболеваниями периферических артерий, аневризмами брюшной аорты, перенесенными инсультами или транзиторными ишемическими атаками (когорты 2). Все пациенты относились к категории высокого сердечно-сосудистого риска и должны были получить назначение статинов в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации сердца/Американской коллегии кардиологов (АНА/АСС, 2011). Однако через год после постановки диагноза 38,7% больных когорты 1 и 44,3% пациентов когорты 2 статины так и не были назначены. У тех больных, которые получали назначения липидснижающих препаратов, применялась преимущественно терапия средней интенсивности по критериям АНА/АСС 2013. И хотя с течением времени в обеих когортах отмечалась оптимистичная тенденция к росту частоты назначений статинов и переходу на более сильные препараты, к концу первого года наблюдения терапию высокой интенсивности получало намного меньшее количество пациентов с ИБС (17,7%) по сравнению с терапией средней интенсивности (36,4%). Через год после постановки диагноза 9,9% больных когорты 1 и 7,3% пациентов когорты 2 перенесли одно и более сердечно-сосудистых событий. В когорте 1 чаще всего развивались инфаркт миокарда – ИМ (4,3%) и сердечная недостаточность (2,8%), в когорте 2 – инсульт (6,1%) и сердечная недостаточность (1,3%). Более половины пациентов обеих когорт, у которых были доступными для анализа результаты хотя бы одного измерения уровня липидов в крови (а таких было всего 4,5%), исходно имели

повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Доля больных с уровнем холестерина ЛПНП ≥ 100 мг/дл со временем уменьшилась в обеих когортах, но согласно результатам первого года терапии уровень атерогенного холестерина оставался повышенным у 29,3% пациентов когорты 1 и 30% больных когорты 2, у которых за этот период возникли сердечно-сосудистые события.

Авторы сделали вывод о недостаточном использовании возможностей терапии статинами у большинства пациентов категории высокого сердечно-сосудистого риска, в том числе при наличии подтвержденного диагноза ИБС. Дефицит данных об уровне холестерина у большинства больных, включенных в анализ, указывает на необходимость более тщательного мониторинга этого параметра для лучшего контроля сердечно-сосудистого риска.

Unni S.K. et al. J Clin Lipidol. 2016 Jan-Feb; 10(1): 63-71.

Фрагментированный комплекс QRS и его влияние на краткосрочные исходы у пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST

Фрагментация комплекса QRS – электрокардиографический феномен, отражающий неравномерность желудочковой проводимости вокруг зоны повреждения или фиброза миокарда. В исследованиях разных авторов было показано, что фрагментация QRS может служить маркером острой ишемии или фиброза и ассоциируется с плохим прогнозом у пациентов с острым ИМ. Значение фрагментированного комплекса QRS (фQRS) при ИМ без элевации сегмента ST (неST ИМ) изучено недостаточно. В рамках ретроспективного исследования китайские авторы анализировали шестимесячные исходы у больных с неST ИМ в зависимости от наличия у них фQRS на первичной кардиограмме при поступлении. Всего в исследование включили 513 последовательно госпитализированных в течение одного года пациентов одной кардиологической клиники (399 мужчин и 114 женщин). Условиями включения были госпитализация в первые 24 ч от появления симптомов и выполнение коронарной ангиографии. Фрагментация QRS

присутствовала у 285 (55,56%) больных. Доля пациентов с сужением 0-2 коронарных артерий $\geq 50\%$ просвета в группе фQRS была меньше, а больных с поражением трех и более коронарных артерий – достоверно больше по сравнению с группой без фQRS ($p=0,042$). Количество пациентов с повреждением миокарда I класса по Киллипу в группе фQRS было меньше, чем в группе сравнения ($p=0,019$), а больных II, III и IV классов – больше ($p=0,019$). Также в группе фQRS отмечались более низкие фракции выброса левого желудочка ($p=0,021$). Таким образом, наличие фQRS ассоциировалось с более тяжелым течением ИМ. Исходные уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП, креатинина, гомоцистеина и С-реактивного белка были достоверно выше в группе больных с фQRS. В течение 6 мес наблюдения после выписки у пациентов с фQRS в дебюте перенесенного неST ИМ достоверно чаще (21,11%), чем в группе без фQRS (13,3%), регистрировались сердечно-сосудистые события – смерть, повторный ИМ, реваскуляризация, возобновление симптомов стенокардии, развитие сердечной недостаточности ($p=0,028$ для комбинации событий). В ходе анализа отдельных событий достоверные различия получены для двух: потребность в реваскуляризации возникла у 9,63% пациентов группы фQRS и 2,3% – группы сравнения ($p=0,001$); возобновление стенокардии – у 15, 19 и 6,88% соответственно ($p=0,05$). По данным регрессионного анализа, фрагментация QRS на момент поступления была независимым предиктором неблагоприятных исходов в следующие 6 мес. Значимое влияние на исходы также оказывало время от появления симптомов до открытия инфаркт-зависимой коронарной артерии (баллонной ангиопластики или шунтирования).

Авторы исследования сделали вывод, что фрагментацию комплексов QRS можно обнаружить у большинства пациентов с неST ИМ при выполнении стандартной 12-канальной электрокардиографии в момент поступления, и этот феномен является независимым предиктором повторных сердечно-сосудистых событий в последующие полгода.

Li M. et al. Chin Med J (Engl). 2016 May; 129(5): 518-22.

Подготовил Дмитрий Молчанов

Пацієнт з порушенням мозкового кровообігу: особливості ведення в первинній ланці медичної допомоги

За чисельністю, поширеністю і смертністю серцево-судинна патологія залишається найактуальнішою медичною проблемою сьогодення. Розвиток цих захворювань індукується не одним універсальним фактором, а сукупністю певних чинників, як зовнішніх, так і внутрішніх, що за умов ослаблення опору організму переборюють його компенсаторні можливості, призводячи до виникнення патологічних симптомів.

Як запобігти цьому, як розпізнати перші клінічні прояви й унеможливити подальше прогресування захворювання?

Чи існують алгоритми коректної дії медиків щодо запобігання порушень чи порятунку вже враженого хворобою організму?

Вичерпні відповіді на ці та інші важливі запитання містилися у доповіді професора кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктора медичних наук Олени Євгенівни Коваленко, представленій у рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сімейна медицина – фундамент охорони здоров'я України».



– Серцево-судинні захворювання – одна з найактуальніших проблем сучасної медицини. Особливе місце в структурі кардіоваскулярної патології займає церебральний інсульт. Це проблема, яку намагаються вирішити спеціалісти різних напрямів, у тому числі неврологи і сімейні лікарі. Щороку у світі реєструється понад 15 млн випадків інсульту, від його наслідків помирають майже 5 млн хворих. Церебральний інсульт є однією з провідних причин летальності і стійкої втрати працездатності. Лише 20% осіб, які перенесли церебральний інсульт, можуть повернутися до попередньої професійної діяльності.

Розроблено уніфіковані клінічні протоколи – алгоритми дії спеціалістів різних ланок медичної допомоги. Так, наказом Міністерства охорони здоров'я України від 03.08.2012 затверджено уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги, а також медичної реабілітації в разі ішемічного інсульту. Окремий підпункт цього документу стосується системного тромболізу при ішемічному інсульті. Інший протокол, затверджений наказом від 17.04.2014 № 275, стосується геморагічного інсульту. На основі уніфікованих клінічних протоколів створюються локальні протоколи медичної допомоги для забезпечення послідовності надання медичної допомоги пацієнтам (у цьому випадку з діагнозом гострого порушення мозкового кровообігу). У кожному лікувальному закладі доцільно розробляти та впроваджувати локальні протоколи медичної допомоги, в яких буде визначено клінічний маршрут пацієнта, обсяг лікувально-діагностичних заходів для кожного етапу надання медичної допомоги відповідно до матеріально-технічного та кадрового забезпечення.

Задля ефективності дій при наданні допомоги при інсульті важливо дотримуватися принципу етапності. Першим етапом є профілактика (первинна та вторинна), мета якої – усунення факторів ризику виникнення інсульту. Наступний етап – догоспітальний – включає діагностику, що полягає в зборі анамнезу, фізикальному, лабораторному та інструментальному обстеженні, визначенні неврологічного статусу; надання медичної допомоги (медикаментозні та немедикаментозні методи), оцінку стану пацієнта, госпіталізацію і триває від початку виявлення симптомів захворювання до розміщення пацієнта в медичному закладі.

Пацієнтів з підозрою на інсульт, не уточнений як крововилив чи інфаркт, слід терміново доставити до найближчого закладу охорони здоров'я, що має у своїй структурі відділення інтенсивної терапії, відділення невідкладної медичної допомоги, спеціалізоване інсультне відділення. Важливим чинником ефективності ведення інсультних хворих є терміновість медичної

допомоги. Доведено, що у пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК) золотим стандартом є термінова госпіталізація в межах терапевтичного вікна (до 2-6 год від моменту появи симптомів) у спеціалізовані інсультні відділення (інсультні блоки).

Найшвидшим способом є пряме транспортування у відділення невідкладної допомоги машиною швидкої допомоги або службою екстреної допомоги. Система надання медичної допомоги при ГПМК має узгодити дії лікарів загальної практики (сімейних лікарів) і фельдшерів швидкої допомоги, співробітників вторинного рівня медичної допомоги – блоку інтенсивної терапії та фахівців з інсульту. Відповідно до локального протоколу медичної допомоги перш за все слід зібрати анамнез захворювання, а саме:

- встановити точний час початку захворювання;
- з'ясувати скарги пацієнта на момент початку захворювання;
- визначити клінічну картину на момент початку захворювання;
- констатувати наявність головного болю, нудоти, блювання;
- засвідчити порушення мови, чутливості й активних рухів у кінцівках;
- оцінити швидкість наростання симптоматики.

Обов'язковим моментом цього етапу, прописаним у протоколах, є збір анамнезу життя:

- визначення наявності артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, захворювань серцево-судинної системи, порушення мозкового кровообігу в анамнезі;
- отримання інформації про амбулаторне та стаціонарне лікування, яке пацієнт отримував раніше;
- уточнення алергологічного анамнезу.

Якщо стан пацієнта не дозволяє отримати від нього необхідну інформацію в достатньому обсязі, слід використати інші доступні джерела (родичів хворого, свідків настання інсульту тощо).

Наступним етапом протоколу надання медичної допомоги є об'єктивне обстеження, що передбачає оцінку життєвих функцій організму (дихання, кровообігу) за алгоритмом АВС.

Якщо хворий не потребує проведення реанімаційних заходів (штучного дихання, непрямому масажу серця), переходять до оцінки неврологічного статусу та визначення інших порушень соматичного статусу. Неврологічний статус пацієнта визначають шляхом оцінки рівня свідомості і виявлення ознак інсульту за шкалою «Мова-рука-обличчя» (FAST).

Після госпітального етапу надання медичної допомоги інсультним хворим проводиться реабілітація. Послідовність етапів реабілітації відповідає відновлювальним процесам у центральній нервовій системі хворого, тому слід з особливою ретельністю і обережністю дотримуватися етапності, щоб не порушити поки що слабкий, нестабільний і невпевнений поступ функціональної компенсації і морфологічного відновлення ушкоджених структур нервової і серцево-судинної систем.

Після стаціонарного лікування пацієнт виписується з рекомендаціями щодо подальшої реабілітації. Призначаються огляд сімейного лікаря протягом 3 діб після виписки та візит медичної сестри додому, родичам хворого надаються поради з догляду. Відповідно до клінічного стану пацієнта мультидисциплінарною командою розроблюється план індивідуальної програми реабілітації, що передбачає:

- проведення роз'яснювальної роботи з пацієнтом та його родиною;

- профілактику контрактур, пролежнів, патологічних поз, болю у ділянці плеча ураженої кінцівки;
- мобілізацію під контролем фахівця з фізичної реабілітації;

- досягнення фізичної, психологічної та соціальної незалежності у повсякденному житті.

Основним завданням реабілітації постінсультних хворих є надання змоги компенсувати обмежені можливості і підтримувати на оптимальному рівні фізичні, інтелектуальні, психологічні та/або соціальні функції.

Індивідуальний реабілітаційний план слід регулярно оновлювати на підставі оцінки стану хворого – члени мультидисциплінарної команди повинні регулярно спілкуватися з пацієнтом, його родичами або особами, які займаються доглядом, для залучення їх до процесу лікування та реабілітації.

Після виписки зі стаціонару члени команди первинної допомоги, команди з реабілітації і персонал установи з надання допомоги мають продовжувати оцінку прогресивного відновлення пацієнта, залучаючи його та осіб, які займаються доглядом, до цього процесу. Не лише хворого, а й його оточення слід переконати в особливій значущості певних чинників у виникненні хвороби і необхідності усунення або зведення до мінімуму їхнього впливу. Необхідно зробити особливий акцент на відмові від шкідливих звичок (куріння, зловживання алкоголем), важливості дієтології і нормалізації маси тіла.

Окрім відмови від шкідливих звичок модифікація способу життя передбачає низку профілактичних дій, що мають особливо важливе значення з огляду на хворобу. Таким пацієнтам слід регулярно:

- вимірювати артеріальний тиск;
- контролювати концентрацію глюкози крові;
- регулювати рівень холестерину крові;
- досліджувати стан системи згортання крові.

Обсяг комплексу профілактичних заходів визначається лікарем загальної практики – сімейної медицини на підставі встановленого діагнозу та рекомендацій спеціалістів після виписки зі стаціонару. Профілактика проводиться під контролем лікаря загальної практики – сімейної медицини. Первинна та вторинна профілактика інсульту розглядається з позицій попередження розвитку артеріальної гіпертензії і полягає у виявленні і корекції відомих факторів ризику. Алгоритм профілактики визначається уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (2012), затвердженим МОЗ України.

Хворим, які перенесли інсульт, вторинна профілактика мозкового інсульту проводиться на другому тижні від початку розвитку проявів. Вона полягає в отриманні відповідних рекомендацій щодо відмови від куріння, зміни способу життя, особливостей дієти, досягнення оптимальної ваги та регулярного контролю артеріального тиску. Крім немедикаментозних методів профілактика включає медикаментозне лікування:

- антигіпертензивну терапію;
- статини;
- антиагреганти (у пацієнтів, які перенесли атеротромботичний, лакунарний або криптогенний ішемічний інсульт);
- антикоагулянти або антиагреганти (у хворих, які перенесли кардіоемболічний інсульт, зумовлений фібриляцією передсердь);
- нейропротекторні засоби.

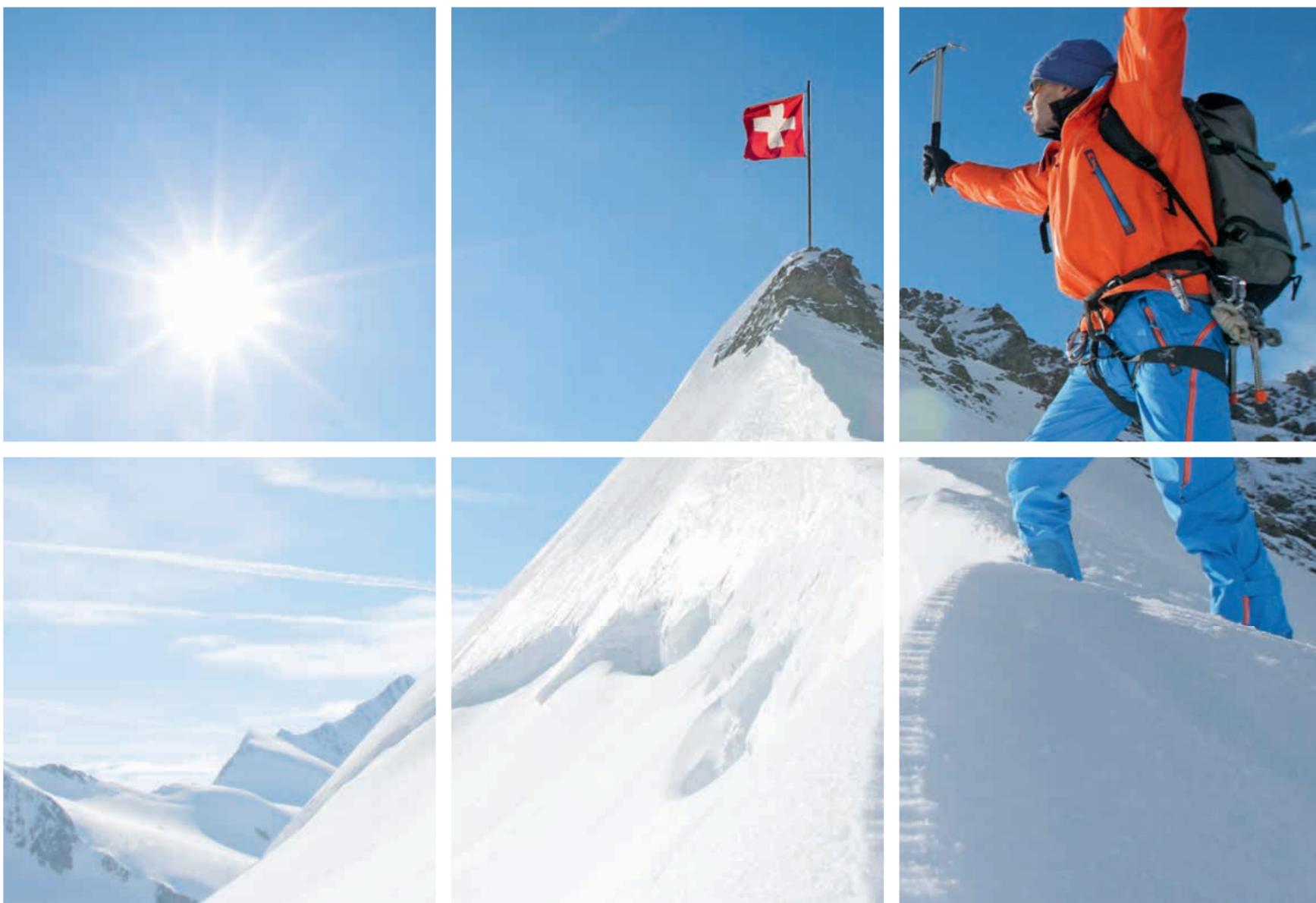
У попередженні виникнення ГПМК вкрай важливою є тісна співпраця сімейного лікаря з пацієнтом і його оточенням. Особливого значення набувають інформування щодо причин виникнення хвороби і її наслідків, а також акцентування уваги на тому, що висока ефективність профілактичних дій можлива лише за умови їх ретельного і регулярного виконання.

Підготувала Тетяна Раскалей



ТРИДУКТАН МВ

Энергия для сердца



Доступней благодаря социальной программе¹



1. Социальная программа — возможность приобретения упаковок №10 и №20 по специальной цене в рамках акций, проводимых совместно с дистрибьюторами ООО «Фарма Старт»

ТРИДУКТАН МВ. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с модифицированным высвобождением по 35 мг № 60 (20x3) в блистерах в пачке. **Состав:** 1 таблетка содержит риметазидина дигидрохлорида 35 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Кардиологические препараты. Триметазидин. Код АТС С01Е В15. **Фармакологическое действие.** Триметазидин тормозит β -окисление жирных кислот, повышает окисление глюкозы. **Показания.** Для симптоматического лечения взрослых пациентов со стабильной стенокардией при условии недостаточной эффективности или непереносимости антиангинальных лекарственных средств первой линии. **Побочные эффекты.** со стороны нервной системы: часто — головная боль, головокружение; частота неизвестна — возможно возникновение симптомов паркинсонизма (тремор, акинезия, гипертонус мышц). **Условия отпуска.** По рецепту. Р.с. МОЗ Украины № UA/5030/01/01. **Производитель:** ООО «Фарма Старт» Украина, 03124, г. Киев, бульвар И.Лепсе, 8 «Фарма Старт» является частью швейцарской фармацевтической компании «Асино Фарма». Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

TRID-PIM-042016-002



Швейцарское качество, украинская цена

ООО «Фарма Старт» | бульвар Ивана Лепсе, 8 | Киев | 03124 | Украина
Компания Acino Group, Швейцария | Телефон: +38 044 281 2333
www.acino-pharma.com



Л.А. Міщенко, д. мед. н., ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, від імені групи дослідників

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



Л.А. Міщенко

Історія застосування статинів налічує вже чверть століття. За цей час препарати даного класу вийшли на перше місце у світі за частотою призначень та стали одними з найбільш вивчених ліків. Результати численних досліджень, що загалом охоплюють 1 млн пацієнто-років, надають переконливі аргументи щодо ефективності статинів у вторинній та первинній профілактиці серцево-судинних захворювань (ССЗ).

Проте попри наявні аргументи щодо необхідності й ефективності статинотерапії в пацієнтів з ІХС ситуація з призначенням цих препаратів, а отже, й з досягненням цільових рівнів ХС ЛПНЩ залишається погано контрольованою. Так, за результатами дослідження EUROASPIRE IV, у країнах Європи 87% пацієнтів дуже високого ризику отримують статини для вторинної профілактики ССЗ, проте тільки 21% з них мають ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (Kotseva K., 2015). За даними цього ж огляду, в Україні з 79% хворих дуже високого ризику, які застосовують статини, цільових значень ХС ЛПНЩ досягли лише 15% (Коваленко В.М., 2015). З одного боку, така ситуація зумовлена лікарською інерцією, яка полягає в переважному використанні низьких і помірних доз статинів, що не дозволяє досягти цільового ліпіднижувального ефекту. Також спостерігається низька прихильність пацієнтів до статинотерапії, що пояснюється як системними чинниками (відсутність інститутів медичного страхування, самозабезпечення ліками та ін.), так і безпосередньо пов'язаними з пацієнтом факторами (Casula M., 2012). Відомо, що протягом року близько 50% хворих припиняють прийом призначених статинів. За результатами одного з опитувань, проведеного в США, переважна більшість пацієнтів, які припинили лікування, не були впевнені в користі цих ліків (81,7%) та поінформовані щодо їх значення для прогнозу (72,5%), а також не знали про необхідність їх тривалого застосування (97,7%) (McGinnis B., 2007). Дані цього анкетування свідчать про необхідність більш тісної й ефективної взаємодії між лікарем та пацієнтом для поширення знань та усвідомлення необхідності застосування статинів.

Одним із заходів подолання системних чинників є використання якісних генеричних статинів. У масштабному аналізі даних з реальної клінічної практики, який включив 13 799 пацієнтів (Ломбардія, Італія), було встановлено, що генеричні форми не поступаються брендовим статинам в аспекті ефективності та переносимості терапії. Частота відміни препарату (ВР 0,98; 95% ДІ 0,94-1,02) та ризик серцево-судинних ускладнень (ВР 0,98; 95% ДІ 0,79-1,22) були ідентичними у групах генеричних і бренд-ових статинів (Cotgao G., 2014).

Вітчизняний ринок статинів нещодавно поповнився генеричним розувастатином – препаратом Клівас. Компанією «Фарма Старт» було проведено скринінгову програму «Чисті судини», метою якої було вивчити ефективність переведення хворих на ІХС з інших статинів (при їх недостатній ефективності) на розувастатин (Клівас). У дослідженні брали участь 435 лікарів-кардіологів як амбулаторної, так і стаціонарної ланки державних і приватних закладів охорони здоров'я з обласних центрів та інших міст України (дослідження було охоплено всі регіони, за винятком Донецької, Луганської областей та АР Крим). Критеріями включення були документована ІХС та попереднє призначення статинотерапії. У рамках програми дослідження виконували первинне обстеження, яке передбачало оцінку результативності попередньої статинотерапії (регулярність прийому, назва статину, переносимість терапії)

та визначення показників ліпідного спектра крові на тлі застосованої терапії. На цьому ж візиті хворих переводили на розувастатин (Клівас) у дозі 20 мг/добу. Вибір дози ґрунтувався на рекомендаціях Американської колегії кардіологів / Американської асоціації серця (2013), в яких хворим на ІХС з метою вторинної профілактики рекомендовано застосовувати високоінтенсивну статинотерапію (у випадку розувастатину – 20-40 мг). Оцінка ефективності та переносимості терапії розувастатином (препаратом Клівас) проводилася через 4 тиж лікування. За принципом повноти даних на всіх етапах дослідження для остаточного аналізу було відібрано результати обстеження 9317 хворих на ІХС, середній вік яких становив 62,5±9,5 років (усі дані представлені у вигляді М±σ). У когорті обстежених переважали чоловіки (72,6%), у 64,4% учасників спостерігали поєднання ІХС та артеріальної гіпертензії.

За результатами аналізу попередньої статинотерапії, більшість (68,5%) пацієнтів застосовували аторвастатин, розувастатин використовували 19,4% хворих, симвастатин – 12,1% учасників. Найчастіше лікарі обирали для лікування хворих на ІХС помірно інтенсивну статинотерапію: аторвастатин в дозі 20 мг (у 58,5% випадків), розувастатин у дозі 10 мг (у 74,8% осіб); високі дози статинів застосовувалися всього в 16,4% учасників групи аторвастатину (40 мг – 13,2%; 80 мг – 3,4%) та 25,2% пацієнтів групи розувастатину (20 мг – 19,8%; 40 мг – 5,4%). За результатами опитування, 79,6% хворих приймали статини регулярно (критерієм регулярного застосування вважали тривалість прийому 9 міс протягом року), при цьому 3,3% пацієнтів пов'язували з терапією статинами такі побічні явища, як нудота, здуття, дискомфорт в епігастрії та правому підбер'ї.

Аналіз показників ліпідного спектра крові продемонстрував недостатню ефективність статинотерапії в обстежених хворих на ІХС. Рівень загального холестерину (ЗХС) у середньому становив 5,09±0,84 ммоль/л, переважно за рахунок атерогенної фракції ХС ЛПНЩ (3,13±0,89 ммоль/л). Слід зазначити, що цільового рівня ХС ЛПНЩ (1,8 ммоль/л) вдалося досягти лише в 10,4% учасників, тобто приблизно в кожного 10-го хворого на ІХС. Це засвідчує низьку ефективність статинотерапії щодо контролю ХС ЛПНЩ за допомогою застосування низьких та помірних доз статинів у пацієнтів з ІХС в умовах реальної клінічної практики. Гіпертригліцеридемія спостерігалась у 32,2% пацієнтів, уміст тригліцеридів (ТГ) у середньому становив 1,87±0,98 ммоль/л. Рівень антиатерогенної фракції холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) у жінок відповідав значенням 1,24±0,83 ммоль/л, у чоловіків – 1,08±0,71 ммоль/л.

Обстеження пацієнтів через 4 тиж лікування розувастатином (препаратом Клівас) показало позитивну динаміку показників ліпідного спектра за рахунок як зниження вмісту атерогенних фракцій, так і зростання рівня ХС ЛПВЩ. На тлі застосування розувастатину спостерігали додаткове зменшення вмісту ЗХС на 13,2% (з 5,09±0,84 до 4,42±0,78 ммоль/л; p<0,001) з вираженим зниженням рівня ХС ЛПНЩ (на 20,6%: з 3,13±0,89 до 2,47±0,87 ммоль/л; p<0,001).

Кількість осіб, які досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ, суттєво зростає: при первинному обстеженні частка таких пацієнтів становила 10,4%, натомість через 4 тиж вона збільшилась до 68,3% (рис.).

Таким чином, перехід на високоінтенсивну терапію розувастатином 20 мг (препаратом Клівас) супроводжувався значним збільшенням кількості хворих на ІХС з ефективним контролем ХС ЛПНЩ. Поряд з цим відзначалися зменшення вмісту ТГ на 10,1% (з 1,87±0,98 до 1,67±0,95 ммоль/л; p<0,001) і додаткове зростання концентрації ХС ЛПВЩ на 4,2% в осіб чоловічої статі (з 1,08±0,71 до 1,14±0,82 ммоль/л; p<0,001) і на 4,3% у жінок (з 1,24±0,83 до 1,29±0,92 ммоль/л; p<0,001).

Більшість пацієнтів відмітили хорошу переносимість лікування розувастатином.

Кількість зареєстрованих побічних ефектів становила лише 1,2%, при цьому небажані явища мали переважно загальний характер (нудота, головний біль, слабкість) і не потребували відміни лікування.

Проведена скринінгова програма надає чіткі свідчення доцільності використання у хворих на ІХС розувастатину (препарату Клівас) у дозі 20 мг, що забезпечує зростання ліпіднижувального ефекту та кількості осіб, які досягають цільового рівня ХС ЛПНЩ. Безумовно, частина пацієнтів дуже високого ризику потребують більш інтенсивної статинотерапії, проте розувастатин (препарат Клівас) у дозі 20 мг/добу надає можливість ефективного контролю ХС ЛПНЩ на рівні ≤1,8 ммоль/л у 68% хворих на ІХС. Результати програми за оцінки використання генеричного розувастатину (Клівас) зіставні з даними дослідження STELLAR, предметом якого було вивчення ефективності розувастатину порівняно з іншими статинами. Результати STELLAR засвідчили перевагу розувастатину над аторвастатином та симвастатином щодо ліпіднижувального ефекту і, як наслідок, щодо кількості пацієнтів із цільовим зниженням ХС ЛПНЩ. Застосування розувастатину в дозі 20 мг/добу дозволило досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ у 77% пацієнтів, проте варто зазначити, що на той час цей показник становив 2,6 ммоль/л (Jones P.H., 2003).

Досягнення цільового рівня атерогенної фракції ХС ЛПНЩ є надзвичайно важливим завданням статинотерапії з точки зору попередження розвитку серцево-судинних ускладнень. Більше того, в дослідженні К.Н. Lee (2011) у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда і рівнем ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л подальше зниження вмісту останнього в крові за допомогою статину сприяло значному (на 42%) зменшенню числа випадків досягнення комбінованої кінцевої точки (кількість серйозних побічних явищ протягом року, включно з летальним випадком, повторним інфарктом міокарда, плановою реваскуляризацією та аортокоронарним шунтуванням).

Здатність статинів сповільнювати прогресування атеросклерозу також залежить від вираженості зниження ХС ЛПНЩ. У дослідженні ASTEROID за участю 500 хворих на ІХС застосування розувастатину в дозі 40 мг/добу протягом 2 років сприяло достовірному зменшенню об'єму атеросклеротичної бляшки

коронарних артерій за даними внутрішньосудинного УЗД, що відбулося на тлі значного покращення показників ліпідного спектра крові з вираженим (у середньому на 53%) зниженням рівня ХС ЛПНЩ (Nissen S.E., 2006). Водночас у дослідженнях з аторвастатином, симвастатином та правастатином зафіксовано менш виражений ліпіднижувальний ефект (Nissen S.E., 2004; Nicholls S.J., 2007), що, ймовірно, стало причиною менш значущого порівняно з таким розувастатину (дослідження ASTEROID) впливу на об'єм атеросклеротичної бляшки в коронарних артеріях.

Безумовно, не можна обійти питання переносимості та безпеки статинотерапії ще й тому, що міфи з цього приводу суттєво впливають на прихильність пацієнтів до лікування. За даними опитування хворих, які припинили статинотерапію, найчастіше (42,2%) причиною відмови були побічні ефекти, друге місце (12,7%) посідало хвилювання з приводу можливої їх появи (McGinnis B., 2007).

Останнім часом широко обговорюється зростання ризику розвитку цукрового діабету при тривалому використанні статинів, яке, за даними метаанлізу N. Satar (2010), становить 9%. Проте експерти переконані, що користь від застосування статинів у вигляді суттєвого зменшення серцево-судинних ускладнень (зниження ХС ЛПНЩ на 3 ммоль/л асоціюється зі зниженням ризику серцево-судинної смерті на 50%) значно перевищує їх потенціальний діабетогенний ефект. Результати численних досліджень, зведені в метааналізі СТТ, свідчать про незначний ризик розвитку міопатії (<1/1000 випадків) та зростання активності трансаміназ (0,5-2%) на тлі застосування статинів (СТТ Collaboration, 2010). Найбезпечнішим з точки зору печінкових та м'язових побічних ефектів є розувастатин, на користь чого свідчать результати аналізу Н.В. Brewer (2003), де міопатію зареєстровано менш ніж у 0,3% учасників, а зростання активності аланінамінотрансферази – у 0,2% пацієнтів, які отримували розувастатин у дозі 10-40 мг/добу. Хороший профіль безпеки та переносимості продемонстрував розувастатин (Клівас) й у всеукраїнському дослідженні: кількість побічних ефектів становила лише 1,2%.

№ UA/12971/01/02 от 18.06.2013



№ UA/12971/01/01 от 18.06.2013

Таким чином, результати скринінгової програми «Чисті судини» підтверджують доцільність переведення пацієнтів з ІХС на терапію розувастатином (у випадку неефективної статинотерапії). Експерти вважають, що його потужний ліпіднижувальний потенціал та хороший профіль безпеки сприятимуть підвищенню прихильності хворих до терапії та зростанню кількості осіб з ефективним контролем ХС ЛПНЩ.

Список літератури знаходиться в редакції.



Тревожные расстройства в структуре психосоматической патологии (клинические проявления, диагностика, терапия)



Н.А. Марута

Психосоматические расстройства – это нарушения функций внутренних органов и систем вследствие соматической дисрегуляции, которая обусловлена психогенными факторами [1, 6].

Термин «психосоматика» был впервые введен J. Heingoth в 1818 г. для обозначения соматических феноменов, возникновение которых тесно связано с психоэмоциональными факторами. Основой концепции являются 3 основных детерминанты: психологическая конфигурация, х-фактор и пусковой механизм [2].

Психологическая конфигурация предполагает, что любая здоровая, полноценная личность имеет особенности в виде наиболее значимой «жизненной сферы», угроза которой сопровождается витальным страхом. Ее формирование зависит от воспитания и социального окружения человека в раннем детстве. Большое значение имеют психофизиологические характеристики пациентов, обеспечивающие физиологический ответ на стрессор.

Х-фактор – уязвимые органы, их наличие зависит от наследственной предрасположенности. Наследственностью предопределены слабые места в соматической сфере человека. То, какой из органов будет слабее в данный момент, связано и с соматическим состоянием человека во время воздействия стрессового фактора (например, острое респираторное заболевание, бронхит, гастрит, дуоденит).

Пусковой механизм – ситуация-ускоритель, при которой стрессовый фактор рассматривается как угроза благополучию наиболее значимой жизненной сферы, как «угроза существованию», что сопровождается «витальным страхом».

Психосоматические расстройства представляют собой широкий спектр патологии, его систематизация по сей день является предметом дискуссии среди врачей общей практики, психиатров, психологов, психотерапевтов [3, 6].

Психосоматозы в узком смысле слова представляют собой группу классических расстройств, к которым относятся:

бронхиальная астма (БА), артериальная гипертензия (АГ), язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки, нейродермит (НД), ревматоидный артрит (РА) [6, 7].

Психосоматозы представляют собой заболевания с первичной телесной реакцией на конфликтные переживания, связанные с морфологически устанавливаемыми изменениями и патологическими нарушениями в органах. Определяющую этиологическую роль играют неблагоприятные психологические факторы. Они также обостряют течение заболевания, приводят к рецидивам и существенно окрашивают клиническую симптоматику болезни. Объективные методы исследования выявляют органическое повреждение тканей различных органов, как правило, обусловленное продолжительным нарушением функции последних.

Большая группа психосоматических расстройств включает психическую патологию, не связанную с органическими факторами. Эта группа заболеваний характеризуется многочисленными соматическими проявлениями, генез которых обусловлен психогенными либо эндогенными влияниями.

Среди этих заболеваний в первую очередь следует назвать невротические расстройства (органные, соматоформные и др.).

Органные невроты – это психогенные заболевания, структура которых отличается функциональными расстройствами внутренних органов (систем) при возможном участии пограничной и субклинической соматической патологии. Сюда относятся кардионевроз (синдром Да Коста), синдром гипервентиляции, синдром раздраженного кишечника и др. [6, 7].

Клинические проявления соматоформных расстройств представлены на рисунке 1.



Рис. 1. Клинические признаки соматоформных расстройств

Следующей группой психических расстройств, этиологически не связанных с органической патологией, являются **соматизированные депрессии**, возникающие в результате сочетанного воздействия эндогенных и экзогенных факторов [5].

В процессе диагностики соматизированных депрессий основным критерием является несоответствие соматовегетативных расстройств тяжести и характеру соматического заболевания.

Чаще всего соматизированные депрессии протекают в виде маскированных состояний.

«Маски» в форме психопатологических расстройств:

- тревожно-фобические (генерализованное тревожное расстройство, тревожные сомнения, панические атаки, агорафобия);
- обсессивно-компульсивные (навязчивость);
- ипохондрические;
- неврастенческие.

«Маски» в форме нарушенных биологического ритма:

- бессонница;
- гиперсомния.

«Маски» в форме вегетативных, соматизированных и эндокринных расстройств:

- синдром вегетососудистой дистонии (ВСД), головокружение;
- функциональные нарушения внутренних органов (синдром гипервентиляции, кардионевроз, синдром раздраженного кишечника и др.);
- нейродермит, кожный зуд;
- анорексия, булимия;
- импотенция, нарушения менструального цикла.

«Маски» в форме алгий:

- цефалгии;
- кардиалгии;
- абдоминалгии;
- фибромиалгии;
- невралгии (тройничного, лицевого нервов, межреберная невралгия, пояснично-крестцовый радикулит);
- спондилоалгии;
- псевдоревматические артралгии.

«Маски» в форме патохарактерологических расстройств:

- расстройства влечений (дипсомания, наркомания, токсикомания);
- антисоциальное поведение (импульсивность, конфликтность, конфликтационные установки, вспышки агрессии);
- истерические реакции (обидчивость, плаксивость, склонность к драматизации ситуации, стремление привлечь внимание к своим недомоганиям, принятие роли больного) [6].

Характеризуя особенности психосоматической патологии, следует подчеркнуть, что в структуре этих состояний всегда преобладают тревожные проявления. Тревога характеризуется

неопределенным, мучительным, трудно переносимым ощущением опасности и сопровождается соматическими симптомами. В чем отличие страха от тревоги? Он возникает в ответ на конкретную угрозу. Страх классифицируется как патологический в тех случаях, когда переживается в связи с объектами и ситуациями, обычно его не вызывающими [18].

Тревога обусловлена стрессом, она является первым признаком реакции на стресс, биологический смысл которой заключается в мобилизации резервов организма (Селье, 1982). Выделяют три уровня тревожности: нейроэндокринный, двигательно-висцеральный и уровень осознанного понимания. Последний включает два компонента: осознание человеком физиологических ощущений (сердцебиение, потливость, ощущение пустоты в желудке, стеснение в груди, подергивание коленей, дрожание головы) и осознание того, что он испытывает тревогу. В отличие от животных у человека тревожное состояние усугубляется чувством стыда, страхом «потерять лицо». Таким образом, тревога перерастает в фобию. Тревога имеет адаптивное значение. Она предупреждает о внешней или внутренней опасности и «подсказывает» организму, что необходимо предпринять, чтобы избежать или ослабить ее последствия. В отличие от адаптивной (физиологической) тревоги дезадаптивная (патологическая) тревога требует врачебного вмешательства.

Критериями патологической тревоги являются ее выраженность и неадекватность – вплоть до степени нарушения социальной адаптации и поведения, что обуславливает страдания субъекта [4].

В реализации нейрохимических механизмов тревоги важную роль играют нейротрансмиттерные механизмы, и прежде всего – гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). ГАМК – аминокислота, важнейший тормозной нейромедиатор центральной нервной системы человека и млекопитающих. Она незаменима для обмена веществ в головном мозге, уменьшает активность нейронов и предотвращает перевозбуждение нервных клеток. ГАМК устраняет возбуждение и оказывает успокаивающее действие, ее можно принимать без риска развития привыкания. Снизить ощущение тревоги, беспокойства, улучшить память и мышление – вот основные функции ГАМК.

Поэтому стабилизация функций ГАМК-рецепторной системы является эффективным фармакологическим подходом в терапии тревожных расстройств, обусловленных психосоматической патологией [8].

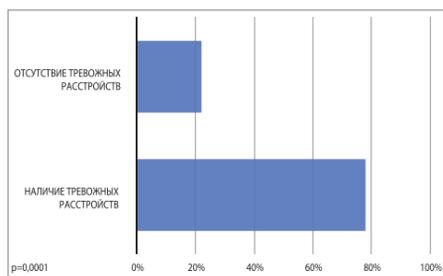


Рис. 2. Распространенность тревожных расстройств среди пациентов с психосоматической патологией

Вышеописанные закономерности полностью подтверждаются результатами завершенной открытой проспективной эпидемиологической клинической скрининговой программы БАЛАНС, задачей которой было оценить распространенность психосоматической патологии среди терапевтических пациентов (<http://www.chil.com.ua/congress/neuro.html>). Исследование проходило с участием 398 врачей из 23 областей Украины. Было обследовано 25 168 терапевтических пациентов, в том числе 9251 (36,76%) мужчина и 15 917 (63,24%) женщин. У пациентов были диагностированы ВСД, АГ и ишемическая болезнь сердца (ИБС). По результатам анализа, проведенного сотрудниками кафедры медицинской статистики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, был сделан вывод, что тревожные расстройства, обусловленные психосоматической патологией, определяются у 78% пациентов (рис. 2).

Не выявлено статистически значимой разницы по частоте тревожных расстройств (≥ 8 баллов) по возрастным группам ($p=0,146$).

В процессе исследования установлено, что выраженная тревога чаще определяется у пациентов с ВСД, АГ и ИБС (рис. 3).

В исследовании принимали участие пациенты, которые нуждались в седативной противотревожной терапии. Для лечения больных использовался в том числе и фенибут (Бифрен производства компании «Фарма Старт»). Активное вещество препарата фенибут представляет собой производное фенилэтиламина и ГАМК.

Участие фенибута в ГАМК-опосредованной передаче нервных импульсов обеспечивает не только ноотропный эффект (улучшение памяти, внимания, умственной работоспособности), но и анксиолитическое действие.

Спектр терапевтической активности препарата позволяет эффективно купировать проявления тревоги, улучшая при этом показатели умственной работоспособности.

Суточная доза препарата составляла 2-3 капсулы в день (56,9% участников получали препарат в дозе 2 капсулы в сутки, 42,14% — в дозе 3 капсулы), длительность лечения в среднем составляла $21,5 \pm 7,5$ дней. В течение курса лечения по 10-балльной шкале самооценки больными тревожных расстройств (HADS) был проведен анализ эффективности терапии препаратом Бифрен. Он показал, что 98,74% пациентов отметили улучшение самочувствия и изменили восприятие общей болезни независимо от тяжести заболевания. Снижение оценки тяжести основного заболевания по всем классам симптомов является статистически значимым ($p < 0,05$), что свидетельствует об эффективности препарата Бифрен в лечении тревожных расстройств

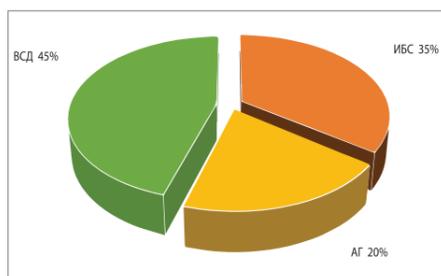


Рис. 3. Частота выявления выраженной тревоги среди пациентов терапевтического профиля с психосоматической патологией

у больных с психосоматической патологией (рис. 4).

Психосоматические расстройства охватывают широкий спектр патологии, включая психосоматозы, невротиче-

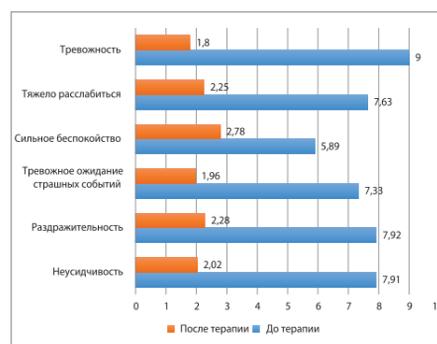


Рис. 4. Динамика тревожных проявлений у пациентов с психосоматической патологией под влиянием терапии Бифреном

ские расстройства, депрессии и тревожные расстройства, которые сопровождаются напряжением, беспокойством,

тревожностью, раздражительностью, неусидчивостью, тревожным ожиданием и другими симптомами, существенно ухудшающими социальное функционирование и качество жизни пациентов.

Согласно результатам проспективного эпидемиологического клинического исследования БАЛАНС можно сделать вывод, что препарат Бифрен характеризуется высокой эффективностью в терапии тревожных расстройств в структуре психосоматической патологии.

Список литературы находится в редакции.

BIFR=Pub-0120160=003

БІФРЕН

ф е н і б у т

ЗАСПОКОЮЄ НЕРВИ*

СТИМУЛЮЄ ПАМ'ЯТЬ ТА РОЗУМОВУ ДІЯЛЬНІСТЬ*

Коротка інструкція для медичного застосування препарату БІФРЕН. Склад. 1 капсула містить фенібуту 250 мг. Лікарська форма. Капсули. Фармакотерапевтична група. Психостимулятори і ноотропні засоби. Код АТХ N06ВХ. Фармакологічні властивості. Бифрен є похідним у-аміномасляної кислоти і фенілетиламіну. Показання. Астенічні та тривожно-невротичні стани, неспокій, страх, тривожність, невроз нав'язливих станів. Зниження інтелектуальної та емоційної активності. Профілактика стресових станів. Психопатія. У дітей — заїкання, енурез, тики; у людей літнього віку — безсоння, нічний неспокій. Побічні реакції (длі). Після першого застосування препарату можливі сонливість, нудота, запаморочення, головний біль. Категорія відпуску. Без рецепта. Р.П. №UA/12087/01/01. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар І. Лепсе, 8. «Фарма Старт» є частиною швейцарської фармацевтичної компанії «Асіно Фарма АГ». Повна інформація знаходиться 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, симпозиумах з медичної тематики. *Інструкція для медичного застосування препарату Бифрен. Наказ МОЗ України №182 від 30.03.2015.

acino

Швейцарська якість, українська ціна

ТОВ Фарма Старт | бульвар Івана Лепсе, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія
Телефон: +38 044 281 2333 | www.acino-pharma.com

ФАРМАСТАРТ

О.Б. Яременко, д. мед. н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Ревматологія», завідувач кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету; Л.Б. Петелицька, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Системний червоний вовчак: клінічно значущі аспекти

Лікування

В арсеналі ревматолога для лікування пацієнтів з СЧВ наявні як традиційні препарати – глюкокортикоїди (ГК), нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), амінохінолінові похідні та цитостатики (метотрексат, циклофосфамід, азатиоприн, мікофенолату мофетил), так і сучасні імунобіологічні агенти (белімуаб, ритуксимаб). У 2014 р. розроблено стратегію «цільової» терапії СЧВ, яка спрямована на досягнення клініко-лабораторної ремісії захворювання, попередження ушкодження життєво важливих органів та підвищення якості життя хворих (R.F. van Vollenhoven et al., 2014) (табл. 1).

Незважаючи на ефективність застосування ГК у пацієнтів з СЧВ, більшість когортних досліджень продемонстрували дозозалежний взаємозв'язок між прийомом ГК і розвитком ушкоджень з найчастішим залученням м'язів, серцево-судинної системи і органа зору, а також інфекційних ускладнень. На цей час у клінічній практиці рекомендується інтенсифікація базисної терапії (цитостатики, імунобіологічні препарати) для максимально можливої мінімізації дози ГК. При тривалому прийомі ГК необхідно контролювати та проводити профілактику остеопорозу, цукрового діабету, гіперліпідемії, АГ, уражень ШКТ, катаракти та глаукоми.

НПЗП успішно використовують у пацієнтів з СЧВ для лікування уражень

прийом гідроксихлорохіну під час вагітності не підвищує ризик розвитку вроджених вад, перинатальної смертності, спонтанних абортів і недоношеності, тому вагітність не є показанням для відміни цього препарату. Зважаючи на вищезгадане, усім пацієнтам з СЧВ за відсутності протипоказань (підвищена чутливість до похідних 4-амінохіноліну та наявність макулопатії) рекомендується прийом гідроксихлорохіну в дозі 200 мг 2 рази на добу безперервно. Основними побічними ефектами амінохінолінових похідних є офтальмологічні прояви:

– Ретинопатія зі зміною пігментації та дефектами поля зору. На ранній стадії вона зворотна після відміни препарату. Якщо гідроксихлорохін вчасно не відмінити, існує ризик прогресування ретинопатії навіть



О.Б. Яременко

Таблиця 1. Рекомендації щодо «цільової» терапії СЧВ

1. Метою лікування СЧВ має бути ремісія системних симптомів і органних проявів, або, у разі неможливості досягнення ремісії, найнижча активність захворювання, визначена валідними індексами активності СЧВ і/або орган-специфічними маркерами (наприклад, для люпус-нефриту – добова протеїнурія <0,5-1 г, нормальна або ±10% швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) і неактивний осад сечі)
2. Запобігання загостренню СЧВ (особливо тяжким) є реалістичним завданням і має бути терапевтичною ціллю
3. Не рекомендується ескалація лікування у клінічно безсимптомних пацієнтів зі стабільною або персистою серологічною активністю (наприклад, підвищення АТ до нативної ДНК і зниження рівня комплекменту)
4. Оскільки наявність незворотних ушкоджень органів є прогностичним фактором розвитку подальших ушкоджень і підвищеної смертності, запобігання виникненню ушкоджень має бути головною терапевтичною метою лікування СЧВ
5. Фактори, які негативно впливають на якість життя хворих, такі як втома, біль і депресія, мають привертати увагу на додаток до контролю активності захворювання та запобігання ушкодженням
6. Наполегливо рекомендується раннє виявлення та лікування уражень нирок у пацієнтів з СЧВ
7. Для оптимізації наслідків люпус-нефриту після індукційної терапії рекомендується призначення підтримувальної імуносупресивної терапії протягом не менше 3 років
8. Підтримувальне лікування СЧВ має бути спрямоване на мінімізацію дози ГК і, за можливості, ГК мають бути повністю відмінені
9. Профілактика і лікування залежних від антифосфоліпідного синдрому (АФЛС) патологічних станів має бути терапевтичною метою лікування СЧВ; терапевтичні рекомендації не відрізняються від таких для первинного АФЛС
10. Незалежно від застосування інших видів лікування значна увага має приділятися призначенню амінохінолінових похідних
11. Рекомендується додавання до стандартної відповідної допоміжної терапії у пацієнтів з СЧВ і супутніми захворюваннями (антигіпертензивні, гіполіпідемічні, цукрознижувальні, антитромбоцитарні/антикоагулянтні, антиостеопоротичні препарати та імунізація)

ГК призначають майже усім хворим з СЧВ. Однак не існує стандартів для дозування, шляху введення, тривалості терапії та схем відміни. Найбільше клінічне значення мають ГК короткої дії, а саме преднізолон і метилпреднізолон. Дозування ГК залежно від основних клінічних проявів СЧВ наведено в таблиці 2.

опорно-рухового апарату, лихоманки та серозитів. Застосування НПЗП потрібно обмежувати у хворих з вторинним АФЛС у зв'язку з підвищеним ризиком розвитку тромбозів.

Амінохінолінові похідні (гідроксихлорохін, делягін) ефективні щодо «малих проявів» СЧВ, включаючи конституційні симптоми, дерматит, артрит і плеврит.

Таблиця 2. Стратифікація дозування ГК у пацієнтів з СЧВ

Градація доз ГК (EULAR)	Клінічні прояви СЧВ
Низькі дози (до 7,5 мг/добу за преднізолоном)	Артрит
Середні дози (7,5-30 мг/добу за преднізолоном)	Загальні симптоми, серозит, ураження шкіри
Високі дози (30-100 мг/добу за преднізолоном)	Ураження ШКТ, легень, нирок, гематологічні та нейропсихічні прояви, васкуліт

EULAR – Європейська протиревматична ліга.

Пулс-терапія (ПТ) ГК показана при активному люпус-нефриті, гематологічних кризах і гострих нейропсихіатричних порушеннях з подальшим переходом на пероральний прийом ГК в дозі 1 мг/кг/добу. Класичною методикою ПТ є внутрішньовенне введення метилпреднізолону у дозі 15-20 мг/кг/добу протягом 35-45 хв щодня протягом 3 днів. Однією з переваг ПТ є можливість швидшого переходу на підтримувальну дозу ГК.

Позитивний вплив гідроксихлорохіну на адгезію та агрегацію тромбоцитів, покращення ліпідного та глікемічного профілю знижує серцево-судинні ризики у пацієнтів із СЧВ. Додавання гідроксихлорохіну до імуносупресивної терапії хворих з люпус-нефритом збільшує показник виживання і покращує прогноз перебігу захворювання (S.K. Shinjo et al., 2010). У хворих з АФЛС використання гідроксихлорохіну зменшує кількість тромботичних подій. За даними клінічних досліджень останніх років,

Таблиця 3. Цитостатики, які застосовують для лікування СЧВ

Назва препарату	Доза та шлях введення	Показання	Побічні прояви
Циклофосфамід (ЦФ)	1000 мг в/в 1 раз на місяць чи 500 мг в/в кожні 2 тижні, 200 мг в/м двічі на тиждень	Індукційна терапія люпус-нефриту, лікування геморагічного пневмоніту, нейролюпусу, тромбоцитопенії, генералізованого васкуліту, катастрофічного АФЛС	Цитопенії, диспепсія, діарея, алопеція, інфекції, геморагічний цистит, канцерогенез (рак сечового міхура), безпліддя, інтерстиціальний легеневи фіброз, некроз печінки
Азатиоприн (АЗ)	2 мг/кг/добу (150 мг per os)	Підтримувальна терапія люпус-нефриту, лікування аутоімунної гемолітичної анемії, тромбоцитопенії, загострень СЧВ під час вагітності, полісерозиту	Цитопенії, інфекції, токсичний гепатит, панкреатит
Мікофенолату мофетил (ММФ)	2-3 г/добу перші 6 міс, потім 1-2 г/добу per os	Індукційна та підтримувальна терапія люпус-нефриту, рефрактерних дифузних уражень шкіри	Цитопенії, диспепсія, інфекції, тератогенність, індукція лімфом
Метотрексат (МТ)	7,5-15 мг/тиж п/ш чи per os	Лікування рефрактерного до ГК артриту та уражень шкіри	Цитопенії, підвищення рівня печінкових ферментів і білірубіну, диспепсія, інтерстиціальний легеневи фіброз, алопеція, виразковий стоматит
Циклоспорин А (ЦсА)	2,5 мг/кг/добу per os	Комбінована терапія люпус-нефриту	Артеріальна гіпертензія, ниркова недостатність, міалгії, неврологічні прояви, диспепсія, діарея, гіпертрихоз, підвищення рівня печінкових ферментів і білірубіну, калію в крові, гіперплазія та кровоточивість ясен

після відміни препарату. Ураження сітківки можуть бути спочатку безсимптомними або у пацієнтів може бути парацентральна, периферична або мінуща скотома.

– Ураження рогівки, у тому числі набряк і помутніння. Вони можуть бути або безсимптомними, або спричинити такі порушення, як ореоли, неясність зору або фотофобію. Ці зміни можуть бути тимчасовими або зворотними після припинення лікування.

– Неясність зору може бути спричинена порушенням акомодатії, що залежить від дози препарату і є зворотним процесом.

– До призначення амінохінолінових похідних та в процесі лікування (1 раз на рік) рекомендована консультація офтальмолога з обов'язковим проведенням фундоскопії. Іншим поширеним побічним проявом під час прийому амінохінолінових похідних є зміна кольору шкіри та слизових оболонок з появою сірих або синіх плям, які являють собою депозити препарату. Ці зміни зазвичай швидко минають після припинення лікування.

Показаннями до призначення цитостатиків у пацієнтів з СЧВ є прогресуючий перебіг, висока активність захворювання та ураження життєво важливих органів (табл. 3).

Призначення цитостатиків потребує безперервного контролю основних клініко-лабораторних показників (кожні 2 тиж), при досягненні ефекту і призначенні підтримувальної терапії – 1 раз на 2 міс. Варто пам'ятати про можливу несприятливу взаємодію препаратів, тому слід уникати одночасного прийому АЗ і алопуринолу, МТ і бісептолу, ЦсА та інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ).

Протягом останніх років міжнародними медичними товариствами досить чітко регламентовано лікування люпус-нефриту та нейро-люпусу.

Лікування люпус-нефриту залежить від морфологічного класу (табл. 4) і передбачає індукцію ремісії та підтримувальну терапію (рис. 1, 2). Згідно зі спільними рекомендаціями Європейської протиревматичної ліги, Європейської асоціації нирок та Європейської асоціації діалізу і трансплантації (EULAR/ERA-EDTA) 2012 р. лікування люпус-нефриту спрямоване на досягнення повної або часткової ремісії протягом 6-12 міс. Повна ремісія включає зменшення добової протеїнурії <0,5-1 г та нормалізацію ниркової функції або досягнення ±10% ШКФ. Часткова ниркова відповідь визначається при зменшенні протеїнурії на 50% до субнефротичного

Таблиця 4. Диференційований підхід до лікування люпус-нефриту залежно від морфологічного класу за класифікацією Міжнародного товариства нефрології/Товариства ниркової патології (адаптовано за F.A. Houssiau, B.R. Lauwerys, 2013)

Морфологічний клас	Ризик розвитку термінальної стадії ХХН	Лікування
I	Дуже низький	Інгібітори АПФ або БРА, гідроксихлорохін
II	Дуже низький	Інгібітори АПФ або БРА, гідроксихлорохін
III/IV	10-20%	Інгібітори АПФ або БРА, гідроксихлорохін, ГК, ЦФ або ММФ
V без проліферативних змін та з наявністю нефротичного синдрому	<10%	Інгібітори АПФ або БРА, гідроксихлорохін, ГК, ММФ
VI		Інгібітори АПФ або БРА, гідроксихлорохін, гемодіаліз, перитонеальний діаліз, підготовка до трансплантації нирок

Примітки. БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II; ХХН – хронічна хвороба нирок.

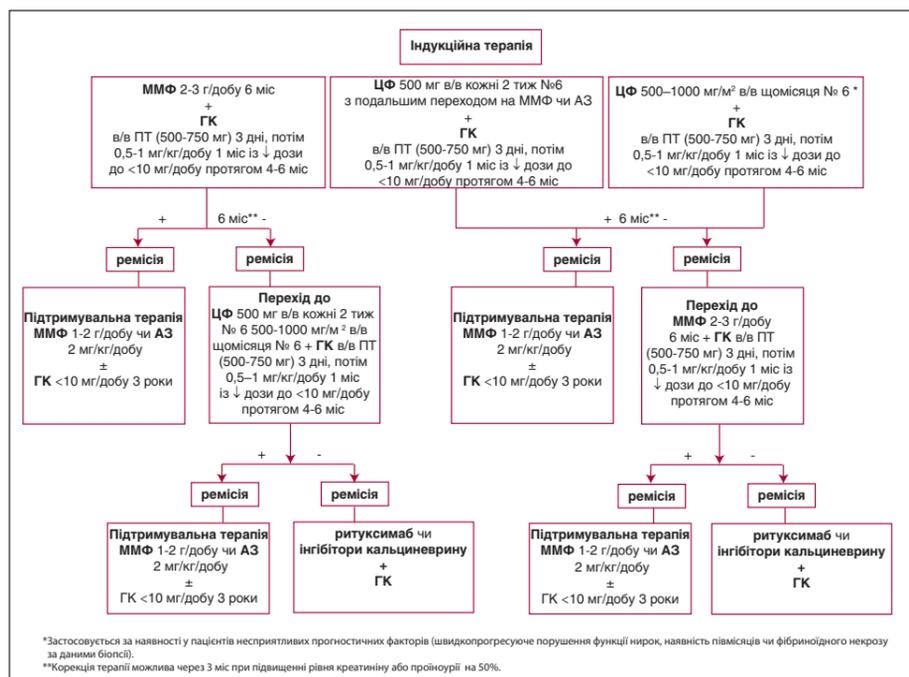


Рис. 1. Схема терапії люпус-нефриту III/IV морфологічних класів (адаптовано згідно з рекомендаціями Американської колегії ревматологів (ACR, 2012) та EULAR/ERA-EDTA, 2012) (G.K. Bertsias et al., 2012; V.H. Hahn et al., 2012)

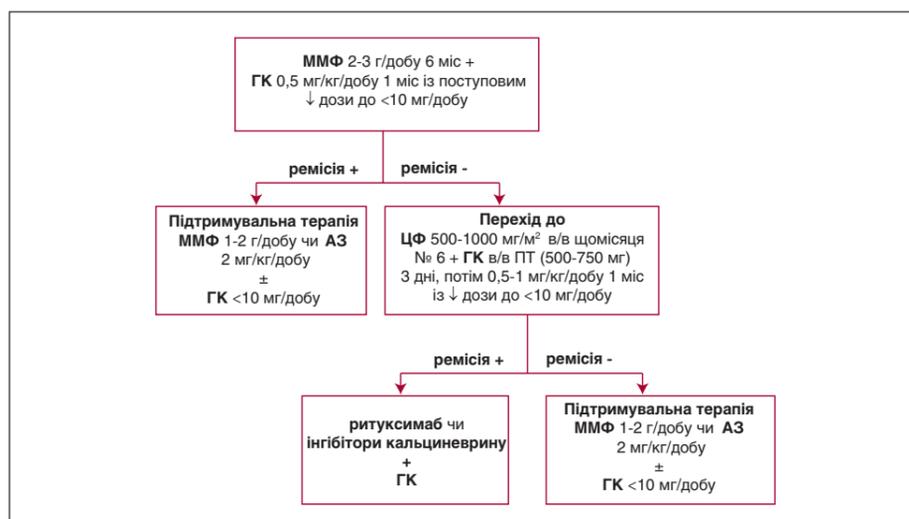


Рис. 2. Схема терапії люпус-нефриту V морфологічного класу без проліферативних змін за даними біопсії та з наявністю нефротичного синдрому (адаптовано згідно з рекомендаціями ACR 2012 та EULAR/ERA-EDTA 2012)

Лікування	Показання
1. Симптоматичне (анальгетики, антидепресанти, заспокійливі, нейролептики)	Головний біль, тривога, розлади настрою/депресія, психоз
2. Імуносупресивна терапія (ПТ ГК протягом 3 днів з подальшим переходом на прийом 0,5-1 мг/кг/добу + ЦФ 500-1000 мг/м ² в/в щомісяця, за наявності протипоказань – АЗ 2-3 мг/кг/добу)	Неврит зорового нерва, поперечний мієліт, судоми, сплутаність свідомості, тяжкий психоз
3. Антитромбоцитарна/антикоагулянтна терапія	Високі титри АФЛ АТ або наявність вторинного АФЛС (хорея, інсульт, ТІА, ішемічна нейропатія зорового нерва)

рівня та нормалізацію ниркової функції або досягнення $\pm 10\%$ ШКФ.

Пацієнтам із люпус-нефритом з сироватковим рівнем ліпопротеїнів низької щільності ≥ 100 мг/дл рекомендовано призначення статинів. Як додаток до основної терапії за наявності нефротичного синдрому та рівня альбуміну сироватки крові >20 г/л, особливо у хворих, позитивних за антифосфоліпідними АТ (АФЛ АТ), застосовують антикоагулянтні препарати. Усім пацієнтам з люпус-нефритом з позитивними АФЛ АТ для профілактики тромбоемболії рекомендовано постійний прийом ацетилсаліцилової кислоти (G.K. Bertsias et al., 2012).

Для лікування шкірних проявів СЧВ, окрім традиційних препаратів, можливе застосування локальної терапії інгібіторами кальциеврину (пімекролімус, такролімус), дія яких спрямована на інгібування активації Т-клітин, а ефективність продемонстрована в декількох рандомізованих клінічних дослідженнях – РКД (A. Kuhn et al., 2011).

Сучасні досягнення в розумінні патогенезу СЧВ сприяли формуванню нової терапевтичної тактики, яка припускає можливість використання імунобіологічних препаратів. Імунобіологічні агенти – медичні препарати, мішенями для яких є ключові прозапальні цитокіни, їх рецептори й імунокомпетентні клітини. Важливою перевагою імунобіологічних агентів є їх безпека при введенні людині і висока специфічність, що забезпечує селективність впливу на конкретні ланки імунопатогенезу при мінімальному впливі на нормальні механізми функціонування імунної системи. Останнє є надзвичайно важливим з точки зору значного зниження ризику розвитку генералізованої імуносупресії, типової для цитотоксичних базисних препаратів і ГК.

Першим імунобіологічним препаратом, який почали використовувати для лікування СЧВ, був ритуксимаб. Цей препарат являє собою химерні анти-CD20 моноклональні антитіла, які зв'язуються з антигеном CD20 на поверхні В-клітин, що призводить до виснаження популяції В-клітин у периферичній крові. Ритуксимаб продемонстрував ефективність у пацієнтів з рефрактерним перебігом СЧВ за даними обсерваційних досліджень та опису серії випадків. Проте у двох РКД щодо використання ритуксимабу у хворих з активним СЧВ без ураження нирок (EXPLORER) та з люпус-нефритом (LUNAR) отримано негативні результати (J.T. Merrill et al., 2010; V.H. Rovin et al., 2012). Подальші дослідження з вивчення ефективності

знизили дозу ГК $<7,5$ мг/добу (R.F. van Vollenhoven et al., 2010). У 2011 р. Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA), а згодом і Європейська фармацевтична агенція (ЕМЕА) дали дозвіл на використання белімумабу для лікування пацієнтів із СЧВ. Показаннями до застосування белімумабу при СЧВ є помірна/висока активність, наявність виражених серологічних порушень (позитивні результати визначення АТ до нДНК і низький рівень комплементу), ураження шкіри, слизових оболонок, наявність суглобового синдрому та недостатня ефективність попередньої стандартної терапії (потреба в прийомі високої дози ГК). Белімумаб призначають шляхом внутрішньовенних інфузій, тривалість введення становить 1 год. Схема лікування: 10 мг/кг на 0-14-28-й день, потім кожні 4 тижні протягом року. На фармакокінетику препарату не впливає супутня терапія НПЗП, гідроксихлорохіном, ГК, МТ, АЗ і ММФ. Впровадження белімумабу в клінічну практику є важливим кроком у удосконаленні фармакотерапії СЧВ.

Абатацепт, тоцилізумаб та інгібітори фактора некрозу пухлин α не продемонстрували вираженої клінічної ефективності у пацієнтів з СЧВ. На стадії досліджень перебувають еспратузумаб (гуманізовані IgG1 анти-CD22 моноклональні АТ), ронгалізумаб і сифалізумаб (моноклональні АТ до інтерферону- α), інгібітори Toll-подібних рецепторів, комплементу тощо.

У клінічній практиці питання щодо призначення імунобіологічної терапії СЧВ варто розглядати у разі неефективності традиційних препаратів, неможливості зниження дози ГК, непереносимості традиційних препаратів, наявності протипоказань до їх призначення (прийом антикоагулянтів і протиепілептичних препаратів) та планування вагітності.

Лікування СЧВ під час вагітності

До препаратів, які можна призначати під час вагітності, належать гідроксихлорохін, низькі дози ГК, НПЗП, АЗ та інгібітори кальциеврину. НПЗП не застосовують у третьому триместрі вагітності у зв'язку з ризиком передчасного закриття артеріального протоку. Прийом високих доз ГК під час вагітності збільшує ризик розвитку АГ та цукрового діабету. ММФ, ЦФ, МТ, варфарин, інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II через високий ризик тератогенного ефекту під час вагітності протипоказані. Для лікування АГ у період вагітності рекомендовані лабеталол, ніфедипін, гідралазин та метилдопа (A. Lateef,

Таблиця 6. Ведення вагітності у пацієнтів з СЧВ, позитивних за АФЛ АТ

Клінічні ситуації	Лікування
1. Позитивність за АФЛ АТ за відсутності в анамнезі тромбозів та акушерської патології	Низькі дози АСК
2. Наявність в анамнезі тромбозів	Низькі дози АСК + гепарин
3. Наявність в анамнезі акушерської патології (звична невиношувальність вагітності, затримка внутрішньоутробного розвитку, преєклампсія)	Низькі дози АСК + гепарин

ритуксимабу у пацієнтів з рефрактерним люпус-нефритом, включаючи режим без застосування ГК, тривають.

Перспективним напрямом у лікуванні СЧВ став синтез препарату белімумаб, що блокує стимулятор В-лімфоцитів (BLyS), який є важливим компонентом цитокінової регуляції функції, диференціації та проліферації В-лімфоцитів і призводить до пригнічення властивої СЧВ В-клітинної гіперреактивності, зокрема синтезу аутоантитіл. У двох РКД III фази (BLISS-52 і BLISS-76) белімумаб достовірно зменшував індекси SELENA-SLEDAI та BILAG на 52 тижні спостереження порівняно з вихідними показниками, мав задовільний профіль безпеки та давав змогу

M. Petri, 2013). Пацієнтам з люпус-нефритом, які перебувають на підтримувальній терапії ММФ, необхідно за 3 міс до планування вагітності перейти на прийом АЗ. Під час вагітності прийом ацетилсаліцилової кислоти (АСК) знижує ризик розвитку преєклампсії (G.K. Bertsias et al., 2012) та рекомендований усім хворим з СЧВ, у яких виявляють АФЛ АТ, незважаючи на відсутність в анамнезі тромбозів чи акушерської патології (табл. 6).

Виникнення тяжкого загострення СЧВ під час вагітності, наприклад розвиток люпус-нефриту, тромбоцитопенії та ураження ЦНС, потребує призначення ПТ ГК та АЗ в дозі 2 мг/кг/добу.

Ревматическая полимиалгия: внедрение новых диагностических критериев (2012) и рекомендаций EULAR/ACR (2015) по менеджменту и лечению

Ревматическая полимиалгия (РПМ; греч. poly – много + myalgia – мышечная боль) – воспалительное ревматическое заболевание, которое характеризуется острым развитием и сопровождается выраженными симметричными болями в области плечевого, тазового пояса и шеи, ограничением движений, значительным повышением показателей острой фазы воспаления и анемией хронического заболевания [4]. Ревматическая полимиалгия является общим воспалительным ревматическим заболеванием, поражающим пожилых людей, и существуют значительные трудности в ее диагностике. Дать короткое, но исчерпывающее определение этому состоянию трудно, поскольку его уникальность, позволяющая отличить РПМ от других заболеваний, является исключительно клинической. Недаром R. Spiera и R. Westhovens – авторы одной из последних обзорных статей, посвященных диагностике РПМ, – сравнили это заболевание с порнографией. Они начинают свою статью этим ярким сравнением: «В 1964 году судья Верховного суда США Поттер Стюарт, хорошо известный своими ораторскими способностями, когда пытался дать определение порнографии, сказал: «Я бы никогда не смог определить ее как следует, но я всегда узнаю ее, когда вижу». Ревматическая полимиалгия очень похожа на порнографию. Это синдром боли, воспаления, ограничения подвижности у людей старшего возраста, которому тяжело дать словесное определение, но с которым мы часто встречаемся в реальной клинической практике и который почти не пропускают опытные клиницисты». Статья ученых так и называется: «Ревматическая полимиалгия: выход за рамки клинической интуиции?» [11].



И.Ю. Головач

Сложность и неоднозначность при постановке диагноза РПМ подтверждают и исторические данные в отношении открытия и описания этой болезни. Первое описание пяти случаев РПМ было выполнено шотландским врачом W. Bruce в 1888 г.; он назвал эту болезнь «сенильной ревматической подагрой». Врач сообщил о 5 пожилых пациентах, страдавших выраженными генерализованными миалгиями, и указал, что клиническая картина в данных случаях отличалась от клинической картины подагры, ревматизма и ревматоидного артрита, т.е. всех известных на то время заболеваний суставов [1]. Следующее описание РПМ появилось значительно позже. E. Meulengracht, работающий в г. Копенгагене, в 1945 году сообщил о двух больных, сформулировав их диагноз как «плечелопаточный периартроз с общими симптомами». В том же году J. Holst и E. Johansen из Дании описали уже 5 случаев «особенного типа ревматического заболевания», подчеркнув их сходство с наблюдениями E. Meulengracht, экстра- и периартикулярный характер болей, наличие лихорадки и значительное повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Ученые назвали это заболевание «Периэстраартикулярный ревматизм» и считали его новой нозологией. В 1951 году на Европейском конгрессе ревматологов V.A. Porgsman сообщил о 29 пожилых пациентах с «особым типом артрита», характеризовавшимся болями в проксимальных отделах конечностей и отсутствием припухлости и рентгенологических изменений суставов. В еще одном описании клинических случаев данного заболевания называлось «миалгический синдром с системными реакциями». Автором же наиболее распространенного в настоящее время термина «ревматическая полимиалгия» является врач из Манчестера H. Varber (1957). Несмотря на продолжающуюся критику данного термина, именно он прочно вошел в международный медицинский лексикон. Необходимо отметить, что во Франции более распространенным и употребляемым термином является «ризомелический псевдополиартрит», который подчеркивает поражение зон крупных суставов (плечевые и тазобедренные суставы) и отсутствие типичного артрита. Таким образом, с момента первого описания болезни прошло более 100 лет, однако до сих пор диагноз заболевания преимущественно устанавливается на основании яркой клинической картины.

Клиническая картина РПМ состоит из комбинации признаков поражения опорно-двигательного аппарата и изменений

лабораторных показателей воспаления, которые наблюдаются у всех пациентов, а также общих (конституциональных) нарушений, возникающих часто, но не постоянно [6]. Клинические особенности РПМ отображены в следующих положениях.

- Начало заболевания – резкое, неожиданное, «коварное»; пик развития симптомов достигается достаточно быстро – через 2-3 недели.

- Основными клиническими симптомами являются боль и скованность в плечевом и тазовом поясе, шее, которые в большинстве случаев носят симметричный характер.

- Симптомы в большей степени выражены в утреннее время.

- Характерен феномен «геля» – ощущение скованности после долгого периода отдыха или отсутствия активности.

- Обще конституционные симптомы – слабость, вялость, общее недомогание, депрессия, потеря веса, субфебрильная температура тела.

- Характерны артралгии и артриты суставов кистей, теносиновиты кисти.

- Несмотря на наличие миалгий, отсутствует мышечная слабость, боль не уменьшает силу в конечностях, не отмечаются мышечные атрофии/гипотрофии.

- Определяется болезненность мышц при пальпации от слабой до умеренной.

- Уменьшение диапазона движений в суставах, возможно, из-за боли.

- Могут присоединяться симптомы гигантоклеточного артериита (болезни Хортона). Единого мнения по вопросу взаимосвязи РПМ и болезни Хортона нет. Она может быть начальным симптомом, возникать одновременно и появляться позже. Приблизительно у 15% пациентов с РПМ развивается гигантоклеточный артериит, и 40-50% больных с гигантоклеточным артериитом имеют РПМ [3].

- Лабораторные характеристики и особенности РПМ сгруппированы ниже.

- Существенное повышение СОЭ >50 мм/ч и уровня С-реактивного белка (СРБ). СРБ при этом – более чувствительный показатель, чем СОЭ.

- Анемия – нормохромная, нормоцитарная (анемия хронического заболевания).

- Миозит-специфические ферменты: нормальные значения креатинфосфокиназы, миоглобина, альдолазы.

- Ревматоидный фактор негативный (следует помнить о возможности позитивного ревматоидного фактора у 5% лиц без признаков ревматоидного заболевания), антитела к циклическому цитруллинному пептиду – негативные.

- Антиядерные антитела – негативные.

- Наблюдается значительное повышение уровня интерлейкина-6, что коррелирует с выраженностью воспаления.

- Может отмечаться незначительное повышение уровня печеночных ферментов (АлАТ, АсАТ, ГГТП).

С помощью инструментальных методов исследования установлено, что клиническая симптоматика РПМ обусловлена главным образом воспалительными изменениями суставов и околосуставных тканей. Магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование (УЗИ) и позитронно-эмиссионная томография позволяют выявить у больных РПМ признаки бурсита в области плечевых и тазобедренных суставов, а также шейного отдела позвоночника [7, 8]. Наиболее характерными являются поддельтовидный бурсит, теносиновит бицепса, трохантерный (вертлужный) бурсит, выпот в плечевом и/или тазобедренном суставе. Описан также синовит плечевых и тазобедренных суставов. При гистологическом исследовании синовиальной оболочки у больных РПМ наблюдается слабо выраженная воспалительная инфильтрация с преобладанием макрофагов и CD4 Т-клеток [10].

На сегодняшний день не существует единственного клинического, лабораторного или инструментального признака, наличие которого позволяло бы подтвердить диагноз РПМ. Диагностика проводится на основании совокупности проявлений болезни. Наиболее типичные из них используются в качестве диагностических критериев, предложенных Европейской группой по изучению РПМ [8]. Они включают обязательные необходимые критерии, к которым относят возраст ≥ 50 лет, двустороннюю боль в плечах (появившуюся менее 12 нед назад), повышение СОЭ/уровня СРБ. Критерии следует применять лишь в тех случаях, когда диагноз другого заболевания не представляется более обоснованным [4]. Для верификации диагноза и решения вопроса о назначении глюкокортикоидов (ГК) у таких пациентов могут быть использованы два набора критериев. При отсутствии данных УЗИ диагноз может быть подтвержден на основании 4 признаков: утренней скованности более 45 мин, боли или ограничения подвижности в тазобедренном суставе, отсутствия ревматоидного фактора и АЦЦП, отсутствия поражения других суставов. Максимально возможная сумма баллов по данным 4 критериям составляет 6. Для подтверждения диагноза РПМ достаточно 4 баллов.

Второй набор классификационных критериев используется при наличии результатов УЗИ и, помимо указанных основных 4 параметров, включает 2 дополнительных. Каждый дополнительный критерий представляет собой набор сонографических признаков. Первый из них предусматривает наличие как минимум поддельтовидного бурсита и/или теносиновита бицепса и/или синовита плечевого сустава (заднего или аксиллярного отдела), а также синовита тазобедренного сустава и/или трохантерного бурсита. Второй определяется как наличие двустороннего поддельтовидного бурсита, теносиновита бицепса или синовита плечевых суставов. Каждый из дополнительных критериев оценивается в 1 балл. Поэтому при использовании второго набора классификационных критериев максимально возможная сумма баллов составляет 8, и в этом случае для подтверждения диагноза РПМ необходимо набрать 5 баллов (табл.).

На сегодняшний день существует множество расхождений в подходах к лечению РПМ, которые включают вопросы дозирования ГК и целесообразности использования базисных болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов [5]. К сожалению, у большинства пациентов (29-45%), страдающих РПМ, не удается достичь адекватного ответа на терапию ГК в течение первых 3-4 недель. При этом приблизительно у 50% больных наблюдаются различные побочные эффекты на фоне лечения этой группой препаратов. Целью Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лиги (EULAR) являлось обеспечение клиницистов кратким, четко изложенным современным руководством, которое может стандартизировать подходы к лечению и улучшить прогнозы для пациентов с данным заболеванием [9]. Как обычно, при создании подобных рекомендаций эксперты ACR и EULAR руководствовались доказательной методологией с использованием классов рекомендаций и уровней доказательств [2]. Алгоритм лечения РПМ, основанный на рекомендациях (EULAR/ACR 2015), представлен на рисунке.

Экспертами тщательно проработана и обобщена вся база исследований по РПМ, а после детальной оценки и обсуждения изложена в окончательном варианте данных рекомендаций [9].

1. На старте терапии больных РПМ настоятельно рекомендуется использовать ГК вместо нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), за исключением

Нестероидные противовоспалительные препараты недостаточно используются в лечении анкилозирующего спондилоартрита

Очередное исследование французских авторов показало, что нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) эффективны, но используются в недостаточной степени у пациентов с ранними проявлениями осевой формы анкилозирующего спондилоартрита (АС). НПВП по-прежнему составляют основу терапии АС, но врачи всегда вынуждены искать компромисс между назначением достаточно высоких доз для эффективного контроля боли и достаточно низких доз, чтобы не вызвать развитие побочных эффектов. Anna Molto с коллегами из госпиталя Pitie-Salpetriere (г. Париж, Франция) проанализировали применение НПВП у 627 участников многоцентрового наблюдательного исследования DESIR. В это исследование включались пациенты с болью в спине воспалительного характера длительностью менее 3 лет и подозрением на раннюю стадию АС. Исследование было независимым от фарминдустрии, спонсировалось Французским ревматологическим обществом. На момент начала исследования 92,8% участников сообщили о том, что принимали какой-либо НПВП в предшествующие 6 мес. Через 18 мес после включения в исследование этот показатель снизился до 70,2%, а через 3 года наблюдения составил 73%. При этом частота использования НПВП не зависела от соответствия (или несоответствия) диагностическим критериям АС по системе оценки Международного общества спондилоартрита (ASAS), а также от того, по каким критериям (клиническим или радиологическим) устанавливался диагноз.

Интенсивность терапии НПВП оценивалась на 6 визитах в течение 3 лет наблюдения. На момент включения 15,5% пациентов принимали очень низкие дозы НПВП, а 13% – очень высокие дозы. За три года в среднем 45,5% больных принимали очень низкие дозы НПВП и только 9% продолжали прием препаратов в очень высоких дозах. Средняя доза НПВП была выше у пациентов с оценкой активности АС по индексу BASDAI >20 по сравнению с больными с более низкими оценками. Средний индекс BASDAI составлял 44,3 на момент начала исследования, через три года он снизился, но остался на симптомном уровне – 33,8. Пациенты, принимавшие очень низкие дозы НПВП, статистически достоверно чаще демонстрировали отсутствие выраженного эффекта от лечения этими препаратами на момент начала исследования. Также среди них было больше пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в анамнезе.

«Потребление НПВП было в целом очень низким и со временем еще в большей степени снизилось, несмотря на то что симптомы присутствовали. Это свидетельствует о том, что пациенты с ранним АС не получают терапию НПВП в том объеме, который рекомендуется экспертными обществами», – отмечают авторы исследования. НПВП при раннем АС назначаются часто, но в низких дозах, а режим больше напоминает «прием по требованию», чем регулярную терапию. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить исходы при различных режимах назначения НПВП (высокие дозы против низких, длительная терапия против приема «по требованию»). Особенно важно сравнить безопасность этих подходов к терапии и различия в скорости рентгенологического прогрессирования заболевания.

Joint Bone Spine 2016.
Режим доступа: <http://bit.ly/1reMKZB>

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

• после этого доза снижается на 20 мг каждые 16 нед до полного прекращения.

6. Условно рекомендуется использовать однократный, а не раздельный прием ежедневных доз ГК для лечения РПМ. Разделять дозу препарата на несколько приемов следует в случае выраженного интенсивного болевого синдрома в ночное время суток.

7. Условно рекомендуется учесть возможность раннего назначения метотрексата в дополнение к ГК, в частности у пациентов с высоким риском развития рецидива и/или длительной терапии, а также в случаях имеющих факторов риска, сопутствующих заболеваний и/или приема сопутствующих препаратов, когда высока вероятность возникновения осложнений ГК-терапии или побочных эффектов ГК. В клинических испытаниях метотрексат применялся перорально в дозах 7,5–10 мг/нед.

8. Настоятельно не рекомендуется использовать ингибиторы фактора некроза опухоли для лечения РПМ в связи с отсутствием доказательной базы. В настоящее время продолжается только одно рандомизированное клиническое исследование с тоцилизумабом (clinicaltrials.gov NCT01396317), а также в другом исследовании сравниваются секукинумаб, канакинумаб и ГК (clinicaltrials.gov NCT01364389).

9. Условно рекомендуется рассмотреть вопрос о создании индивидуальной программы упражнений для пациентов с РПМ, направленных на поддержку мышечной массы и функции, а также снижение риска падений.

10. Применение растительных препаратов в терапии РПМ не рекомендуется. Особенно категорически авторы документа выступают против использования китайских травяных препаратов Yanghe и капсул Biqi у пациентов с РПМ. Данное заявление связано в первую очередь с тем, что вышеуказанные средства не одобрены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA), а также Европейским агентством лекарственных средств (EMA).

Настоящие рекомендации [9] Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги предназначены прежде всего для врачей-клиницистов, и предполагается, что они окажут им определенную помощь в ведении пациентов с РПМ.

Литература

1. Бунчук Н.В. Ревматические заболевания пожилых. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 272 с.
2. Ватулин Н.Т., Смирнова А.С., Тарадин Г.Г., Эль-Хатиб М.А. Обзор рекомендаций по лечению ревматической полимиалгии (EULAR/ACR 2015). Архив внутренней медицины. 2016; 1: 3-5.
3. Глазунов А.В., Жилиев Е.В., Толдиева Ф.А. Ревматическая полимиалгия и височный артериит. Клиническая геронтология. 2006; 6: 34-46.
4. Олонин Ю.А. Ревматическая полимиалгия. Consilium medicum. 2013; 15(9): 53-57.
5. Сатыбалдыев А.М. Лечение ревматической полимиалгии. Современная ревматология. 2013; 1: 66-72.
6. Щедрина И.С., Троицкая М.П., Овчаренко С.И. Ревматическая полимиалгия: сложности диагностики. Лечащий врач. 2011; 4: 33-36.
7. Blockmans D., de Ceuninck L., Vanderschueren S. et al. Repetitive 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in isolated polymyalgia rheumatica: a prospective study in 35 patients. Rheumatology (Oxford) 2007; 46 (4): 672–677.
8. Dasgupta B., Cimmino M., Maradit-Kremers H. et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2012; 71(4): 484-492.
9. DeJaco C., Singh Y., Perel P. et al. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism. American College of Rheumatology collaborative initiative Ann Rheum Dis. 2015; 74: 1799–1807.
10. Meliconi R., Pulsatelli L., Ugucioni M. et al. Leukocyte infiltration in synovial tissue from the shoulder of patients with polymyalgia rheumatica. Quantitative analysis and influence of corticosteroid treatment. Arthritis Rheum. 1996; 39 (7): 1199-1207.
11. Spiera R., Westhovens R. Provisional diagnostic criteria for polymyalgia rheumatica: moving beyond clinical intuition? Ann Rheum. Dis. 2012; 71 (4): 475-476.

Таблица. Классификационные критерии ревматической полимиалгии

Критерии	Подсчет при отсутствии данных УЗИ (0-6 баллов)	Подсчет при наличии данных УЗИ (0-8 баллов)
Утренняя скованность более 45 мин	2	2
Боль в области тазобедренных суставов или ограничение их подвижности	1	1
Отсутствие ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду	2	2
Отсутствие поражений (боли) других суставов	1	1
Наличие как минимум одностороннего поддельтовидного бурсита и/или теносиновита бицепса, и/или синовита плечевого сустава (заднего или аксиллярного отдела) и как минимум одностороннего синовита тазобедренного сустава, и/или трохантерного бурсита	-	1
Наличие двустороннего поддельтовидного бурсита, теносиновита бицепса или синовита плечевых суставов	-	1

Для подтверждения диагноза РПМ:

- при отсутствии данных УЗИ у пациентов, соответствующих обязательным критериям, необходимо набрать 4 балла;
- при наличии данных УЗИ у пациентов, соответствующих обязательным критериям, необходимо набрать 5 баллов.

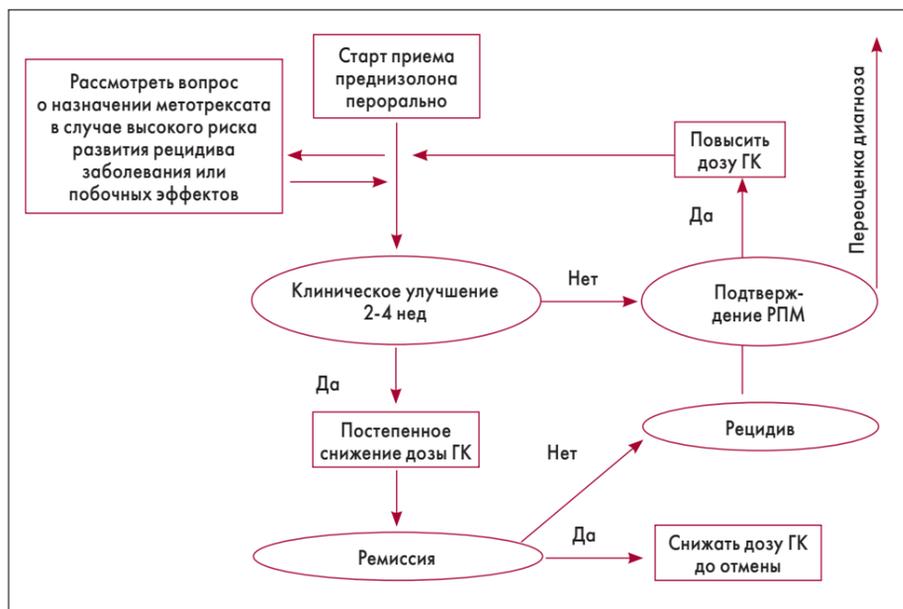


Рис. Алгоритм лечения ревматической полимиалгии, основанный на рекомендациях EULAR/ACR (2015)

возможного кратковременного применения НПВП и/или анальгетиков в случаях, когда болевой синдром ассоциирован с другой патологией (к примеру, сопутствующим остеоартритом).

2. Настоятельно рекомендуется использовать минимально эффективную индивидуальную длительность ГК-терапии у больных РПМ.

3. Условно рекомендуется применять минимально эффективную дозу ГК в диапазоне 12,5–25 мг преднизолона (или эквивалента) как стартовой дозы лечения РПМ. Вопрос о назначении более высокой стартовой дозы ГК в границах этого диапазона может рассматриваться у пациентов с высоким риском развития рецидива и низким риском возникновения побочных эффектов; в то же время у пациентов с сопутствующими заболеваниями (например, сахарным диабетом, остеопорозом, глаукомой и др.) и другими факторами риска для ГК-ассоциированных побочных эффектов может быть предпочтительным назначение более низких доз ГК. Условно отрицается использование начальных доз ≤7,5 мг/сут и высказаны настоятельные возражения против применения начальных доз >30 мг/сут.

4. Настоятельно рекомендуется индивидуализация графиков постепенной отмены ГК, основанных на регулярном мониторинге состояния пациента, активности заболевания, лабораторных маркеров и негативных событий. Предложены следующие принципы снижения доз:

а) стартовое снижение: рекомендуется медленно уменьшать дозу ГК до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон на протяжении 4–8 нед;

б) терапия рецидивов: рекомендуется увеличить дозу перорального преднизолона до уровня, предшествовавшего рецидиву, и в последующем уменьшать ее постепенно (в течение 4–8 нед) до дозы, во время приема которой случился рецидив;

в) снижение дозы в период ремиссии: после достижения ремиссии необходимо уменьшать дозу перорального преднизолона на 1 мг каждые 4 нед (либо на 1,25 мг, используя, к примеру, схему 10/7,5 мг через день и т.д.) на протяжении того времени, пока сохраняется ремиссия.

5. Условно рекомендуется рассмотреть возможность внутримышечного введения метилпреднизолона как альтернативы применению пероральных ГК. Выбор между пероральным и внутримышечным введением остается на усмотрение врача. Рекомендации не могут четко указать фенотип пациента, который бы нуждался во внутримышечном введении ГК. Предложен следующий график отмены внутримышечного метилпреднизолона:

- метилпреднизолон (депо-форма) внутримышечно 120 мг каждые 3 нед до 9-й недели;
- на 12-й неделе – 100 мг, с последующими 3-месячными интервалами;
- далее доза снижается на 20 мг каждые 12 нед до 48-й недели;

Клінічна діагностика пошкоджень м'якотканинних елементів плечового суглоба

Патологія м'якотканинних елементів плечового суглоба є дуже поширеним явищем. Водночас клінічна діагностика таких ушкоджень серед клініцистів вважається складним завданням. Проте ця складність зумовлена лише відсутністю інформації в доступній літературі із зазначеного питання. Ми намагалися продемонструвати в представленій статті, що клінічна діагностика ушкоджень плеча є насправді дуже простою і доступною для будь-якого спеціаліста.

Плечовий суглобовий комплекс складається з 5 ланок: плечолопатковий суглоб, акроміально-ключичний суглоб, грудино-ключичний суглоб, лопатково-реберне з'єднання та субакроміальний псевдосуглоб.

Центральною ланкою комплексу є плечолопатковий суглоб.

Плечовий суглоб зв'язаний зі скелетом тулуба за допомогою лише грудино-ключичного суглоба. Кісткові елементи плечолопаткового суглоба не забезпечують його стабільності (рис. 1, 2).

Стабільність плеча забезпечується пасивними елементами – суглобовою губою, плечолопатковими зв'язками та активними елементами – м'язами ротатійної манжети плеча (РМП) (рис. 3).

До м'язів, що контролюють плечовий суглоб, належать: дельтовидний м'яз (musculus deltoideus); м'язи скапулярної групи (musculus serratus anterior, musculus trapezius, musculus rhomboideus, musculus

levator scapulae); м'язи аксіо-гумеральної групи (musculus pectoralis major, musculus latissimus dorsi).

Плечовий суглоб – найбільш рухомий суглоб людини, він виконує елевацію, ротацию, горизонтальний рух, депресію, утримання навантаженої кінцівки.



Рис. 4. Типова локалізація болю при патології плечового суглоба

Біль не іррадіює нижче верхньої третини передпліччя і вище шиї, пальці не німіють, не виникає відчуття повзання мурашок.

Для нормальної елевації необхідним є нормальне функціонування всіх груп м'язів та ланок комплексу: порушення роботи будь-якої з них призводить до порушення плечолопаткового ритму елевації, що є першою і найголовнішою ознакою патології плеча.

Типовою локалізацією болю при патології плечового суглоба є еполетна зона (рис. 4). Для диференційної діагностики (для з'ясування, чи не є біль у плечі проявом шийного остеохондрозу) виконується тест Спурлінга: тиск рукою на голову пацієнта в положенні сидіння при ротатії і згинанні голови в бік імовірного ураження. Швидке виникнення болю та парестезії, що іррадіюють у руку, – ознака шийної радикулопатії.

Порушення плечолопаткового ритму є першою постійною важливою клінічною ознакою захворювання плеча.

Для визначення порушення плечолопаткового ритму пацієнта просять:

- підняти вгору обидві випрямлені руки;
- закласти руки за голову і розвести лікті;
- поставити руки на пояс.

Клініцист спостерігає за наявністю асиметрії при цих рухах, яка фіксуватиметься в будь-якому випадку у разі патології плечового суглоба.



Рис. 1. Відсутність значущих кісткових факторів стабільності суглоба



Рис. 2. Плечовий суглобовий комплекс зв'язаний зі скелетом за допомогою лише грудино-ключичного суглоба



Рис. 3. Елементи, які забезпечують стабільність плечового суглоба

Пошкодження хрящової губи

Анамнез: зазвичай пацієнти вказують на зв'язок із травмою.

Вік: пошкодження притаманне особам молодого віку.

Скарги: біль типової локалізації, клацання, відчуття нестабільності.

Огляд: порушення плечолопаткового ритму з ураженого боку.

Запідозрити пошкодження суглобової губи можливо за допомогою простих клінічних тестів (рис. 5-7).

Ультразвукове (УЗД) та рентгенівське дослідження є недостатньо



Р.О. Сергієнко



А.Я. Вовченко



М.М. Сатишев

інформативними і реєструють лише так звані «непрямі ознаки» пошкодження суглобової губи. Тому у разі підозри на пошкодження суглобової губи слід рекомендувати проведення



Рис. 5. Тести на виявлення пошкодження передньо-нижньої губи

А – тест небезпечності «apprehension» (передчуття вивиху). Проводиться максимальне відведення та зовнішня ротация плеча; вважається позитивним, якщо у пацієнта з'являється відчуття небезпеки вивиху.

Б – передній «драйвер-тест». Проводиться зміщення голівки плечової кістки вперед великим пальцем руки, при цьому лопатку утримують 2-4 пальцями тієї ж руки дослідника; вважається позитивним, якщо голівка плечової кістки зміщується вперед з тенденцією до підвивиху або вивиху.



Рис. 6. Тест на пошкодження верхньої губи

А – O'Brian's SLAP test (розрив губи в місці прикріплення біцепса). Проводиться згинання плеча 90°, аддукція 10° та внутрішня ротация (великий палець направлений вниз), при цьому пацієнта просять підняти руку вгору з опором; вважається позитивним при виникненні болю.

Б – компресійно-ротатійний тест. Проводиться абдукція плеча та одночасно осьова компресія із зовнішньою та внутрішньою ротатією; вважається позитивним при виникненні болю.



Рис. 7. Тест на виявлення пошкодження задньої губи – задній «драйвер-тест»

Проводиться зміщення голівки плечової кістки назад великим пальцем руки, при цьому інша рука дослідника утримує лопатку; вважається позитивним, якщо голівка плечової кістки зміщується назад та виникає больовий синдром.



Рис. 8. Імпінджмент тест (А). Тест Howkins (Б)

А – проводиться згинання в плечовому суглобі при розігнутій у ліктьовому суглобі руці з опором; позитивний тест при появі болю. Максимальна болючість при відведенні руки під кутом 70-120°, при подальшому відведенні біль зменшується.

Б – проводиться згинання плеча та ліктьового суглоба до 90°, після чого виконується внутрішня максимальна ротація плеча; вважається позитивним за наявності болю.



Рис. 10. Тести на пошкодження РМП. Діагностика пошкодження надостового м'яза: тест слабкості відведення (А). Діагностика пошкодження підостового м'яза: тест слабкості зовнішньої ротації (Б). Діагностика пошкодження підлопаткового м'яза: Lift off test (В). Тест натискання на живіт («belly press test») (Г). Діагностика тотального пошкодження РМП: симптом «падаючої» руки (Д)

В – в положенні руки, заведеної за спину на рівні поперека, без розгинання в ліктьовому суглобі, просять здійснити відштовхування від спиною до опорної руки дослідника; слабкість або неможливість свідчать про позитивний тест.

Д – неможливість утримання кінцівки при пасивному її згинанні та відведенні дослідником.

магнітно-резонансної томографії (МРТ) плеча на апараті потужністю 1,5 Тесла.

Синдром субакроміального конфлікту
Анамнез: зазвичай пацієнти не вказують на зв'язок із травмою.
Вік: пошкодження притаманне особам середнього віку.
Скарги: синдром субакроміального конфлікту характеризується болем типової локалізації в межах 70-120° елевації плеча.

Огляд: порушення плечолопаткового ритму з ураженого боку (рис. 8).
При підозрі на синдром субакроміального конфлікту рекомендовано виконати боковий знімок субакроміального простору (лопатки) та УЗД плеча у фахівців, які практикують дослідження опорно-рухового апарату (рис. 9).

Пошкодження ротаторної (обертальної) манжети плеча
Анамнез: пацієнти не завжди вказують на зв'язок із травмою.
Вік: пошкодження притаманне особам середнього та старшого віку.
Скарги: характеризується болем типової локалізації в межах 70-120° елевації плеча.
Огляд: порушення плечолопаткового ритму з ураженого боку (рис. 10).
У разі підозри на пошкодження РМП рекомендовано виконати боковий знімок субакроміального простору (лопатки) та УЗД плеча (рис. 11) у фахівців, які практикують

дослідження опорно-рухового апарату та МРТ (на апараті потужністю 1,5 Тесла).
Адгезивний капсуліт плечового суглоба
В основі цього захворювання лежить проліферативне запалення в капсулі плечового суглоба, що призводить до її рубцевого переродження, контрактури та адгезії до голівки плеча. Основні стадії перебігу адгезивного капсуліту представлено в таблиці.
Анамнез: пацієнти іноді вказують на зв'язок із травмою, скаржаться на виражений біль протягом декількох місяців, особливо вночі, а в подальшому – на обмеження рухів.

Вік: пошкодження притаманне особам середнього віку, переважно жінкам, у чоловіків захворювання частіше поєднується із цукровим діабетом.
Скарги: захворювання проявляється боліочим обмеженням активних і пасивних рухів у плечі.
Огляд: порушення плечолопаткового ритму з ураженого боку, виражена гіпотрофія м'язів надпліччя.
При підозрі на адгезивний капсуліт рекомендовано виконання УЗД плеча у фахівців, які практикують дослідження опорно-рухового апарату, та МРТ-дослідження (рис. 12).

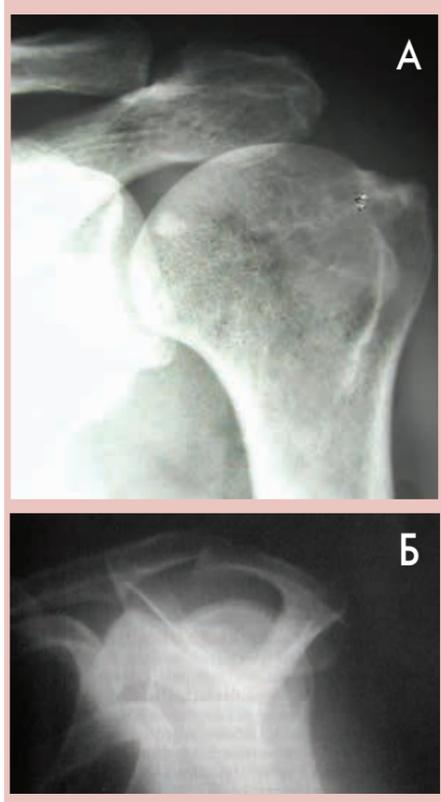


Рис. 9. Боковий знімок субакроміального простору (А). Задній знімок плечового суглоба (Б)

А – на рентгенограмі спостерігається склероз нижньої поверхні акроміона та великого горбка, нормальна субакроміальна дистанція.

Б – на рентгенограмі – 2 тип акроміального відростка.

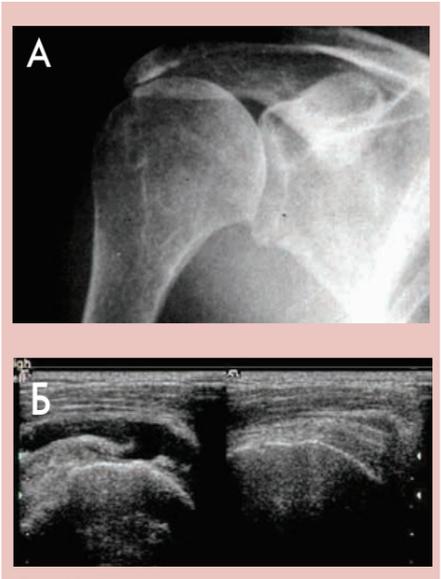


Рис. 11. Рентгенологічні та ультразвукові ознаки пошкодження РМП. Різне зменшення субакроміальної дистанції при розриві РМП на рентгеновському знімку (А), ультразвукові ознаки пошкодження сухожилка m. Supraspinatus (Б)

Стадія	Морфологічні зміни	Клінічні прояви
I ст. 0-3 міс	Запалення в капсулі суглоба	Біль у спокої Нічний біль
II ст. 3-9міс	Запалення в капсулі суглоба Рубцеве переродження капсули	Біль у спокої Нічний біль Артрогенна контрактура
III ст. >9 міс	Завершене рубцеве переродження капсули	Біль на межі пасивної рухомості Поступове збільшення обсягу рухів

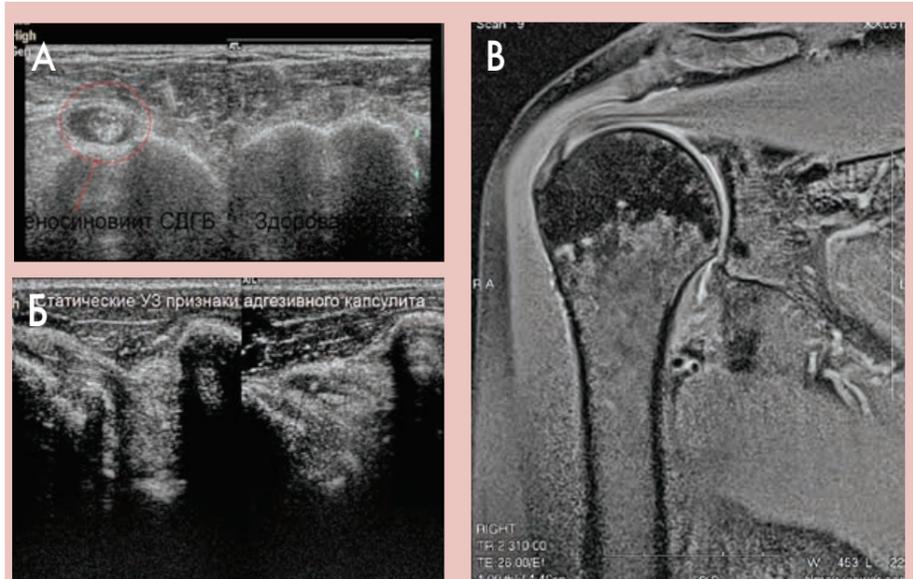


Рис. 12. Ультразвукові та МР-ознаки адгезивного капсуліту.
А – тендиніт сухожилка довгої голівки двоголового м'яза (УЗД).
Б – потовщення капсули (УЗД).
В – потовщення капсули (МРТ).

Транскатетерна алкогольна септальна абляція — сучасна альтернатива у лікуванні пацієнтів з обструктивною формою гіпертрофічної кардіоміопатії

Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП) — генетично детерміноване первинне захворювання міокарда, яке характеризується асиметричною гіпертрофією міжшлуночкової перегородки (МШП) різної локалізації, збільшенням площі стулок мітрального клапана, порушенням проведення збудження, стадійністю перебігу з подальшим порушенням внутрішньосерцевої гемодинаміки і високим ризиком раптової смерті [1]. У педіатричних реєстрах відсутня інформація щодо частоти діагностування зазначеного захворювання серед дітей, але дані популяційних досліджень свідчать про захворюваність від 0,3 до 0,5% на 100 тис. населення на рік [4], в Україні — 0,47% [3]. Частота розвитку ГКМП серед хворих різних рас майже аналогічна [2, 4].

Вибір методу лікування

Вибір методу лікування при ГКМП утруднений внаслідок варіабельності клінічних і гемодинамічних проявів захворювання та його природного перебігу. Лікування включає терапевтичні, електрофізіологічні, хірургічні методи й ендovasкулярне лікування. До загальних рекомендацій належить обмеження фізичних навантажень, які стимулюють прогресування гіпертрофії та посилення обструкції вихідного тракту (ОВТ) лівого шлуночка (ЛШ) з формуванням градієнта систолічного тиску (ГСТ) і, відповідно, підвищують ризик раптової смерті. Усі пацієнти з ОВТ ЛШ мають уникати дегідратації та прийому значної кількості алкоголю, також має заохочуватися зниження маси тіла. Основу медикаментозної терапії становлять препарати з негативним інотропним ефектом (бета-блокатори й антагоністи кальцію групи фенілалкіламінів), антиаритмічні препарати III класу (з метою лікування порушень ритму та профілактики раптової аритмічної смерті). Препарати, які розширюють артерії та вени, в тому числі нітрати й інгібітори фосфодіестерази 5 типу, можуть збільшувати ОВТ ЛШ, і при можливості їх застосування необхідно уникати. У разі розвитку серцевої недостатності (СН) внаслідок зменшення порожнин серця, систолічної та діастолічної дисфункції ЛШ показано лікування СН за загальними принципами.

Інвазивне лікування з метою зниження ОВТ ЛШ потрібно розглядати у пацієнтів з градієнтом ОВТ ЛШ ≥ 50 мм рт. ст., із симптомами СН від помірно виражених до тяжких (III-IV функціональний клас [ФК] за NYHA) та/або повторними синкопальними станами, індукованими фізичним навантаженням, незважаючи на максимально переносиму медикаментозну терапію [4]. У деяких центрах інвазивне лікування також розглядається для пацієнтів із помірно вираженою симптоматикою (II ФК за NYHA), у яких максимальний або індукований градієнт $\geq 50\%$ мм рт. ст. (під час навантаження чи проби Вальсальви) поєднується з опосередкованою систолічним рухом передньої стулки (SAM) мітральною регургітацією (МР) помірного/вираженого ступеня, фібриляцією передсердь або дилатацією лівого передсердя від середнього до важкого ступеня, проте даних на підтримку такої практики небагато [2, 4].

Хірургічне лікування донедавна вважалося методом вибору у пацієнтів з обструктивною формою ГКМП, рефрактерною до медикаментозного лікування. Найчастішим оперативним втручанням для лікування ОВТ ЛШ є шлуночкова септальна міоектомія (процедура Морроу), під час якої формується прямокутне поглиблення, яке продовжується дистально за межі контакту між мітральною стулкою і перегородкою нижче

аортального клапана. Це дає змогу усунути або істотно знизити ГСТ на вихідному тракту (ВТ) ЛШ у понад 90% випадків, зменшити SAM-опосередковану МР і покращити толерантність до фізичного навантаження. Тривалий симптоматичний ефект досягається у 70-80% пацієнтів, а результати щодо віддаленого виживання співставні з такими у загальній популяції. Проте розвиток інтервенційних технологій поступово змінює підходи до хірургічного лікування ГКМП, хоча проведення септальної міоектомії залишається золотим стандартом у випадках симультанних операцій (наприклад, у комбінації з аортокоронарним шунтуванням або протезуванням мітрального клапана). Летальність при хірургічному лікуванні обструктивних форм ГКМП становить 3-4% [2, 4].

Щодо послідовної двокамерної електрокардіостимуляції (ДЕКС) із вкороченою атріовентрикулярною (АВ) затримкою, то лише три невеликі, рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження, присвячені зазначеному методу лікування, і декілька тривалих обсерваційних спостережень підтверджують зниження ГСТ на ВТ ЛШ і варіабельне поліпшення симптоматики та якості життя [2, 4]. У нещодавньому Кокранівському огляді стверджується, що дані про користь стимуляції базуються на фізіологічних вимірах і не містять результатів про клінічно-релевантні кінцеві точки [4]. Таким чином, постійну послідовну стимуляцію з коротким АВ-інтервалом можна рекомендувати пацієнтам зрілого віку з наявністю симптомів, які не підходять (або незгодні) для інших методів інвазивного зниження ГСТ, і пацієнтам, які мають інші показання до кардіостимуляції. Параметри стимуляції мають бути оптимізовані для досягнення максимального перезбудження правого шлуночка (ПШ) з мінімальним порушенням наповнення ЛШ (зазвичай досягається з АВ-інтервалом спокою 100 ± 30 мс). Для того, щоб упевнитись у повному залученні шлуночків при навантаженнях, має бути доступне динамічно задане значення АВ-інтервалу, і програмована верхня межа має бути вищою, ніж найшвидший ритм, який досягається при фізичному навантаженні [4].

Як альтернативу хірургічним методам лікування при відповідній анатомії коронарних артерій можна застосувати транскатетерну алкогольну септальну абляцію (АСА). Вперше зазначена процедура була проведена в 1989 р. Vrugada і співавт. з метою лікування шлуночкової тахіаритмії [5]. При обструктивній формі ГКМП методику застосовували лише в 1994 р. Sigwart [6]. АСА передбачає зниження обструкції шляхом зменшення товщини гіпертрофованої МШП у віддаленому періоді та

зниження скоротливості цієї ділянки, модифікації скорочення ЛШ внаслідок етанол-індукованої оклюзії однієї або кількох септальних гілок — СГ (іноді в інші гілки передньої міжшлуночкової гілки [ПМШГ] лівої коронарної артерії [ЛКА]) і розвитку локального інфаркту міокарда. У зв'язку з варіабельністю септального кровообігу до проведення ін'єкції алкоголю необхідно виконати міокардіальну контрастну (МК) ехокардіографію (ЕхоКГ). Результативність ендovasкулярного лікування ОВТ ЛШ при ГКМП близька до такої при хірургічному лікуванні щодо зменшення ГСТ, поліпшення симптоматики і толерантності до фізичних навантажень. Основне нефатальне ускладнення — це АВ-блокада у 7-20% пацієнтів [2, 4], а смертність в результаті процедури співставна з такою при ізолюваній міоектомії. В Україні перша процедура транскатетерної АСА з метою лікування ОВТ ЛШ у пацієнта з ГКМП була проведена у 2000 р. в ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України» під керівництвом Ю.В. Панічкіна, проте більш широке використання ендovasкулярного лікування стало доцільним після аналізу результатів її застосування щодо користі/ризиків провідними установами в усьому світі, які займаються лікуванням хворих з ГКМП, та поступового зростання ролі зазначеної процедури у світових рекомендаціях з лікування ГКМП [2, 4, 7, 8], адаптації та вдосконалення методики виконання АСА практично через десятиліття з моменту її впровадження у практику.

Мета роботи — аналіз результатів транскатетерної АСА у хворих з обструктивною формою ГКМП.

Матеріали та методи

З 01.01.2009 р. по 01.05.2016 р. виконано 132 процедури транскатетерних АСА у 123 пацієнтів у ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України»; серед них 75 (57%) чоловіків і 57 (43%) жінок. Середній вік пацієнтів становив 44 роки. Середнє значення пікового ГСТ на ВТ ЛШ — $91,7 \pm 8,3$ мм рт. ст., реєструвалася помірна та виражена SAM-асоційована МР. У 3 пацієнтів визначено піковий ГСТ < 50 мм рт. ст. у стані спокою, проте наявні виражена SAM-асоційована МР і синкопальні стани в анамнезі. Середня товщина МШП — 2,4 см [1, 3, 6].

Діагноз і визначення морфологічних особливостей захворювання базувались на даних двомірної ЕхоКГ, коронарнo-вентрикулографії (КВГ), МК ЕхоКГ, у разі необхідності — трансезофагальної ЕхоКГ, магнітно-резонансної томографії (МРТ), та даних, отриманих безпосередньо під час виконання транскатетерної АСА. Оцінка біохімічного дослідження



С.М. Фанта

крові здійснювалася до процедури, через 1, 3 та 7 діб після її проведення. ЕхоКГ виконували на цифровому ультразвуковому діагностичному (УЗД) апараті Aplio SSA-700A (Toshiba) секторальним датчиком зі змінною частотою випромінювання 2,0-5,0 МГц, за стандартною методикою в положенні хворого лежачи на спині з індивідуальним позиціонуванням датчика для найякіснішої локалізації внутрішньосерцевих структур. Під час проведення двомірної ЕхоКГ оцінювали локалізацію, поширеність та ступінь гіпертрофії стінок ЛШ. Рівень обструкції в ЛШ визначали при кольоровому доплерівському контрастуванні за місцем виникнення високошвидкісного мозаїчного потоку. Ступінь обструкції визначали за ГСТ, розрахованим за допомогою методу безперервно-хвильової доплер-ЕхоКГ за максимальною швидкістю потоку з п'ятикамерної апікальної позиції. В умовах операційної під час коронарографії проводили ЕхоКГ на УЗД-апараті ACUSON Cyprus (Siemens).

Процедура АСА виконувалася на ангіографічних установках COROSKOP та AXIOM ARTIS (Siemens), AXIOM ARTIS BIPLANE (Siemens) зі швидкістю реєстрації кадрів зображення 12,5-25 кадрів на секунду під комбінованою анестезією. З метою профілактики тромбоемболічних ускладнень пацієнтам проводилася гепаринізація з розрахунком 80-100 ОД/кг маси тіла під контролем активованого часткового тромбoplastинного часу. На випадок розвитку повної АВ-блокади перед проведенням АСА трансюгулярним (чи трансфеморальним)



Рис. 1. Коронарограма ЛКА в правій косій проекції: 1— СГ ПМШГ, обрана для АСА

доступом у верхівку ПШ імплантували та налаштували в режим «за потребою» тимчасовий штучний водій ритму серця (ШВРС). ЕхоКГ-моніторинг ГСТ на ВТ ЛШ та ступеня МР здійснювали під час виконання, після процедури та через 1 добу.

Після проведення КВГ, встановлення показань та уточнення анатомічних даних щодо можливості виконання АСА, ангіографічного визначення СГ (рис. 1), яка забезпечує кровопостачання гіпертрофованої ділянки ЛШ, в зазначену гілку вводився коронарний провідник, 0,014-дюймовий і двопробітний балонний катетер (БК). Техніка виконання процедури передбачала проведення МК ЕхоКГ в апікальній чотири- або п'ятикамерній позиції з метою визначення зони перфузії цільової СГ перед введенням спирту через один із каналів інфльованого (відповідним до діаметра СГ тиском) двопробітного БК. Це було необхідним для визначення артерії, що забезпечує кровопостачання зони міокарда, яка, власне, і створювала ОВТ ЛШ і, відповідно, ГСТ, а також для перевірки, чи прилягає контрастований міокард до ділянки максимального наростання швидкості виносного потоку. Крім цього, МК ЕхоКГ дає змогу окреслити можливу зону інфаркту, пересвідчитись у відсутності ретроградного потоку крові та виявити можливе залучення до процесу папілярних м'язів, вільної стінки ЛШ [5, 7], дозволяє встановити протипоказання до виконання процедури – контрастування правої частини МШП, оскільки в зазначеному випадку є можливим розвиток небезпечних для життя порушень ритму серця [5, 7].

З метою контрастування міокарда під час проведення МК ЕхоКГ у цільову СГ через один з каналів інфльованого двопробітного БК перед введенням 96% етилового спирту вводили 1-2 мл ехоконтрастної речовини. Безпосередньо у момент введення препарату спостерігався виражений ефект візуалізації міокарда у вигляді яскравого ехопозитивного контрастування фрагмента МШП.

Після виконання вищезгаданої МК ЕхоКГ та за умови відсутності протипоказань до процедури вводився 96% етиловий спирт у дозі 1-3 мл з ЕхоКГ-контролем після введення кожного мілілітра. Через 10 хв після введення спирту видалявся дефльований БК і коронарний провідник, виконувалися контрольні коронарографії (рис. 2), оцінка безпосередніх результатів процедури. ЕхоКГ, електрокардіографічний контроль здійснювався щодня до виписки пацієнта.

Результати

Середнє значення пікового ГСТ на ВТ ЛШ в результаті АСА знизилось з $91,7 \pm 8,3$ мм рт. ст. до $34,3 \pm 4,6$ мм рт. ст., ступінь МР зменшився переважно від помірного до незначного чи тривіального. У 3 випадках було зафіксовано повне

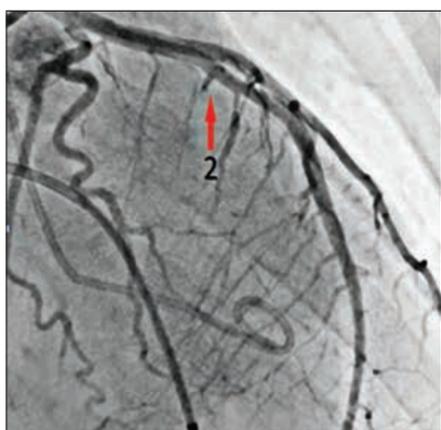


Рис. 2. Коронарограма ЛКА в правій косій проекції: 2 – кровотік відсутній у цільовій СГ після АСА



Рис. 3. ЛВГ (RAO 30°). Асиметрична гіпертрофія МШП та виражена МР перед АСА

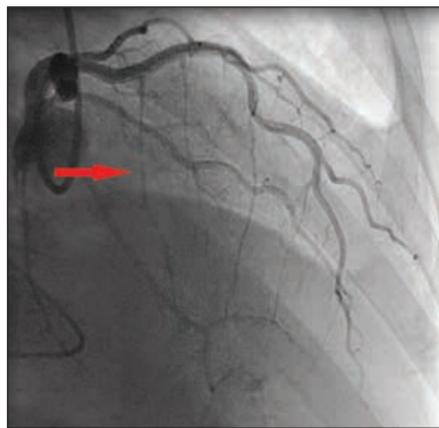


Рис. 4. Коронарограма ПМШГ (RAO 55°, Cr 20°) із зазначеною обраною СГ до процедури АСА



Рис. 5. ЛВГ (RAO 30°). Повна відсутність МР безпосередньо після АСА

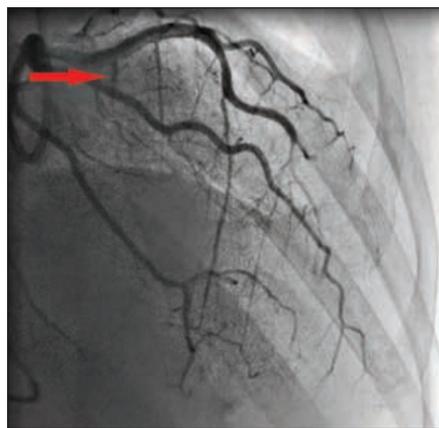


Рис. 6. Коронарограма ПМШГ (RAO 55°, Cr 20°) після АСА, кровотік у цільовій СГ відсутній

зникнення МР після АСА. На рисунках 3 та 4 зображено ліву венрикулографію (ЛВГ) та коронарограму ЛКА в правій косій проекції із зазначеною обраною для АСА СГ у пацієнтки з ОВТ ЛШ при ГКМП та вираженою SAM-асоційованою МР. На рисунках 5 і 6 зображено ЛВГ і ЛКА після процедури, де зареєстровано повну відсутність МР та кровотоку по цільовій СГ. При ЕхоКГ також зафіксовано відсутність МР безпосередньо після транскатетерної АСА (рис. 7), а також виявлено стоншення МШП з 2,9 до 1,1 см та відсутність МР через рік після процедури.

Середній термін спостереження за 123 (100%) пацієнтами становив $52 \pm 3,7$ міс. Під час 107 (81%) процедур зареєстровано зменшення ОВТ ЛШ та ступеня МР,

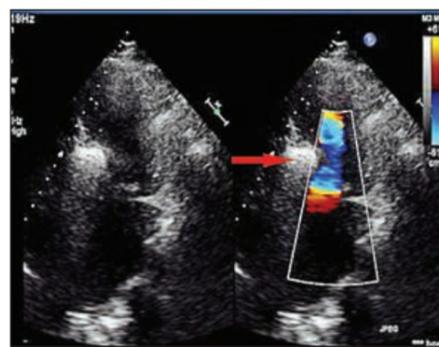


Рис. 7. ЕхоКГ, чотирикамерна позиція безпосередньо після АСА: Ехо-позитивне контрастування МШП в зоні АСА, повна відсутність МР, МШП=2,9см

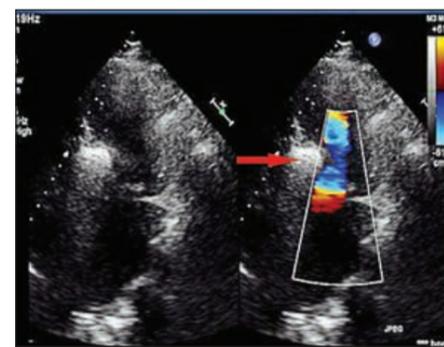


Рис. 8. ЕхоКГ, чотирикамерна позиція через рік після АСА: відсутність МР, МШП=1,1см

Таблиця. Динаміка рівнів ензимів у хворих з ГКМП в ранній термін після АСА

Ферменти	Норма	1-ша доба після процедури	3-тя доба після процедури	7-ма доба після процедури	P
МВ-фракція креатинкінази	До 24	248,1±76,7	147,1±25,9	22,8±8,4	0,001
Загальна креатинкіназа	До 180	1861,4±469,3	431,7±78,5	189,2±27,3	0,001
Аланінамінотрансфераза	До 42	75,7±21,1	53,9±18,4	41,7±8,3	0,001
Аспаратамінотрансфераза	До 30	179,2±41,9	59,1±9,9	22,7±6,5	0,001
Лактатдегідрогеназа	До 420	794,0±226,8	478,1±69,1	395,7±63,1	0,001

зниження ГСТ (≤ 30 мм рт.ст.), що розглядалося як позитивний результат процедури. Безпосередньо після АСА позитивний результат отримано при 124 (94%) процедурах. Зареєстровано 1 (0,76%) летальний випадок у ранньому післяопераційному періоді внаслідок комбінації оклюзії ПМШГ та кровотечі з поперечного розриву підключичної артерії, травмованої, очевидно, при імплантації тимчасового ШВРС, а також геморагічного шоку. У 9 (6,8%) випадках АСА виконувалася повторно в термін від 6 міс до 3 років у зв'язку із залишковим ГСТ ≥ 50 мм рт. ст., у 7 (78%) з них вдалося досягти вищезазначених критеріїв позитивного результату. Двом (1,5%) пацієнтам проведено хірургічне втручання у зв'язку з неефективністю ендovasкулярного лікування. Варто зазначити, що 6 (4,5%) процедур АСА здійснювали після попереднього лікування ОВТ ЛШ за допомогою методу ДЕКС, 4(3%) – після попереднього хірургічного лікування в умовах штучного кровообігу.

Під час аналізу біохімічних досліджень крові реєстрували підвищення рівня МВ-фракції креатинкінази, загальної креатинкінази, лактатдегідрогенази, аланінамінотрансферази, аспаратамінотрансферази через 1 добу та подальший спад рівнів досліджуваних ензимів на 3-й день з наступною нормалізацією до 7-ї доби (табл.).

В одному випадку спостерігався рефлекс спирту до ПМШГ з подальшою аспірацією та відсутністю великих кардіальних подій. Серед інших нефатальних ускладнень після 9 (6,8%) АСА виникла необхідність в імплантації постійного ШВРС з приводу повної АВ-блокади. Крім того, нами зареєстровано 1 випадок фібриляції шлуночків на 10-й день після процедури з успішною серцево-легеневою реанімацією. Спостерігався 1 (0,76%) випадок раптової смерті через 6 міс після процедури. Після 25 (19%) процедур у віддаленому періоді визначено залишковий ГСТ > 30 мм рт. ст., але зафіксовано значне поліпшення симптоматики.

Середня товщина стінки МШП зменшилася з $2,6 \pm 0,4$ до $1,9 \pm 0,1$ см. Ступінь МР знизився від переважно помірного до незначного або повного зникнення. ФК за NYHA зменшився в цілому з 2,9 до 1,1, під час збору анамнезу в переважній більшості пацієнтів виявлено підвищення толерантності до фізичних навантажень, клінічне покращення загального стану.

Висновки

1. Транскатетерна АСА є ефективним та безпечним методом лікування обструктивної форми ГКМП зі стабільними результатами у віддаленому періоді при правильному відборі пацієнтів.

2. Транскатетерну АСА можна застосовувати і як незалежний метод та альтернативу хірургічному лікуванню, і в етапному лікуванні хворих з ГКМП.

3. Скорочення тривалості процедури, зменшення кількості ускладнень і загальне поліпшення результатів ендovasкулярного лікування обструктивної форми ГКМП можливі з накопиченням досвіду центром та лікарем-ендоваскулярним хірургом.

Література

- Knyshev G., Lazoryshynets V., Rudenko K., Kravchuk B., Beshlyaga V., Zalevsky V. et al. Is surgery the gold standard in the treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy? *Interact Cardio Vasc Thorac Surg* 2013; 16: 5-10.
- Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O., Dearani J.A., Fifer M.A., Link M.S. et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: e212-60 [PubMed].
- Тодуров Б.М. Эндovasкулярное лечение гипертрофической обструктивной кардиомиопатии / Б.М. Тодуров, А.В. Хохлов, С.Н. Фуркало, А.А. Максаков, Сохраб Хоррам, М.В. Шиманко, А.Н. Грицай, И.Н. Кузьмич, В.Ю. Кундин, Г.И. Ковтун // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. – 2012. – № 1. – С. 29-33 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/karx_2012_1_5.
- Elliott P.M., Anastakis A., Borgers M.A., Borggreffe M. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy *European Heart Journal* (2014), 35, 2733-2779, doi:10.1093/eurheartj/ehu284, Online publish-ahead-of-print 29 August 2014.
- Brugada P., de Swart H., Smeets J.L. et al. Transcatheter chemical ablation of ventricular tachycardia. *Circulation* 1989; 79:475-82.
- Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy // *Lancet*. – 1995. – Vol. 346. – P. 211-214.
- Barry J., Maron, William J. McKenna et al. 2003. American College of Cardiology / European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy *Journal of the American College of Cardiology*. Vol. 42, No. 9, 2003.
- Transcatheter Alcohol Septal Ablation in Patient with Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: the Immediate and Long-Term Results / S.M. Fanta, V.V. Lazoryshynets, K. Rudenko et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2015 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: jacc.ahajournals.org. 2015; 66(15_S): doi:10.1016/j.jacc.2015.08.1080.

Добавляет
ценность диагнозу



ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ

Роль современных биомаркеров в диагностике и лечении ЮРА

По материалам научно-практической конференции «Обоснование и направления инновационной терапии в ревматологии» (24-25 марта, г. Киев)

Современная лабораторная диагностика в ревматологии включает определение широкого спектра биомаркеров, которые являются важным инструментом не только для ранней диагностики заболеваний, но и для оценки активности, тяжести течения, прогноза и эффективности проводимой терапии. Роли биомаркеров было уделено особое внимание в выступлениях, посвященных диагностике и лечению ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА).

Доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии Львовского национального медицинского университета им. Данилы Галицкого, кандидат медицинских наук Ярина Евгеньевна Бойко рассмотрела в своем докладе возможности оценки активности системного ЮРА с помощью современных биомаркеров.



Системный вариант заболевания является наиболее тяжелой формой ЮРА, который требует быстрой дифференциации с другими патологиями, проявляющимися длительной лихорадкой. Характерным для системного ЮРА считается отсутствие в крови ревматоидного и антинуклеарного факторов.

Анализ зарубежных публикаций последних лет об использовании биомаркеров у пациентов с системным ЮРА демонстрирует, что сегодня мы можем применять новые маркеры для дифференциальной диагностики и мониторинга течения системного ЮРА. Так, в работе G. Zandmand-Goddard и соавт. (2007) указывается на возможности, связанные с определением уровня в крови ферритина (положительный белок, концентрация которого в крови повышается в период острой фазы воспаления), для дифференциальной диагностики системного ЮРА с другими формами заболевания и врожденными аутовоспалительными синдромами. У пациентов с системным ЮРА уровень ферритина может быть чрезвычайно высоким — >1000 нг/мл (в норме — 7-140 нг/мл). Умеренное повышение этого показателя наблюдают у пациентов с другими аутоиммунными заболеваниями (ревматоидный артрит, системная красная волчанка) и врожденными аутовоспалительными синдромами.

Большое значение в мониторинге течения системного ЮРА сегодня приобретает применение кальций-связывающих белков, которые позволяют определить минимальную активность заболевания, не диагностируемую при использовании других тестов, и, кроме того, имеют прогностическое значение. Устойчивая корреляция с воспалительным процессом позволяет рассматривать кальций-связывающие белки как чувствительные показатели для контроля активности заболевания и эффективности лечения у отдельных пациентов. Последнее заслуживает особого внимания, поскольку прогнозирование может способствовать оптимизации индивидуального лечения больных. В качестве маркеров обострения процесса после отмены иммуносупрессивной терапии сегодня предлагают использовать кальпротектин (MRP8/14, S100A8/A9), уровень в крови которого определяется с помощью метода иммуноферментного анализа. Установлено, что повышение уровня S100A8/A9 >740 нг/мл является предиктором обострения системного ЮРА (M. Frosch et al., 2009) и ревматоидного артрита (M. Abildtrup et al., 2015). По данным D. Foell и соавт. (2004), уровень кальпротектина в крови >250 нг/мл достоверно прогнозирует риск обострения у пациентов с ЮРА, которые находились в клинической ремиссии на протяжении не менее 1 года после приостановки терапии метотрексатом. Кроме того, кальпротектин может применяться как биомаркер ответа и отмены терапии ингибиторами фактора некроза опухоли — ФНО (J. Anink et al., 2015), а также как биомаркер активности болезни Стилла (системный ЮРА) у взрослых (H.A. Kim et al., 2012). Таким образом, кальций-связывающие белки и, в частности, кальпротектин могут быть реальным инструментом, позволяющим контролировать как локальный, так и системный воспалительные процессы, а также прогнозировать деструктивные процессы в костной ткани.

Я.Е. Бойко в ходе выступления отметила, что к особенностям системного ЮРА относится также повышенная частота развития синдрома активации макрофагов (САМ). САМ — тяжелое, жизнеугрожающее осложнение ревматических заболеваний, которое характеризуется лихорадкой, панцитопенией, нарушениями функции

печени, коагуляционными изменениями, гиперферритинемией и патогистологическими признаками гемофагоцитоза. Крайне актуальными в настоящее время являются вопросы диагностики субклинических форм САМ, выявления потенциальной группы риска и предотвращения развития этого синдрома. Основными лабораторными иммунологическими маркерами САМ являются гиперферритинемия (уровень ферритина >684 нг/мл) и высокий уровень комплекса sCD25/sCD163, который отображает высокую степень активации и экспансии Т-клеток и макрофагов. Повышение уровня sCD25 предлагается также рассматривать в качестве маркера субклинического течения САМ у пациентов с ЮРА (V.V. Reddy et al., 2014).

Роль различных биомаркеров при системном ЮРА и САМ обобщена в статье N. Nirmala, A. Grom, H. Gram (2014) (табл.).

Суммируя данные литературы в области исследований биомаркеров системного ЮРА и САМ, можно сделать следующие выводы.

— Сывороточные уровни ферритина, IL-18, S100A8/A9 можно использовать для подтверждения диагноза системного ЮРА и мониторинга эффективности терапии.

— Повышение уровня S100A8/A9 в крови является предиктором возможного обострения после отмены терапии у пациентов с системным ЮРА.

— Ферритин, IL-18, sCD-25 являются чувствительными биомаркерами САМ при системном ЮРА.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии № 2 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Татьяна Викторовна Марушко посвятила свой доклад одному из



важнейших вопросов в области ведения пациентов с ЮРА — оценке эффективности иммуносупрессивной терапии. Профессор Т.В. Марушко отметила, что использование иммунобиологической терапии у пациентов с ЮРА поставило перед врачами множество вопросов, которые необходимо решить совместно со специалистами в области лабораторной диагностики. В частности, актуальной проблемой является отсутствие универсальных биомаркеров для оценки эффективности терапии, степени устойчивости ремиссии заболевания, а также маркеров, позволяющих оценивать риск развития различных осложнений терапии у пациентов. Использование таких маркеров значительно облегчало бы принятие решения врачом-ревматологом об уменьшении дозы цитостатических/иммунобиологических препаратов или о прекращении терапии, способствовало бы снижению частоты рецидивов после отмены препаратов и уменьшению количества побочных эффектов, возникающих на фоне интенсивного лечения. В настоящее же время ревматологи иногда вынуждены осуществлять поиск дополнительных биомаркеров для мониторинга ЮРА эмпирическим путем.

Профессор Т.В. Марушко озвучила результаты исследования, проведенного совместно сотрудниками кафедры педиатрии № 2 НМАПО им. П.Л. Шупика и отдела иммунологии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины с целью определения прогностической роли неоптерина (промежуточного продукта в синтезе биоптерина, участвующего в активации лимфоцитов) у пациентов с ЮРА. Неоптерин синтезируется преимущественно макрофагально-моноцитарными клетками под действием гамма-интерферона, поэтому отражает синтез этого важного цитокина иммунной системы. Синтез гамма-интерферона характерен для большинства клеточных цитотоксических иммунных ответов в ходе противовирусного или противоопухолевого иммунного ответа, а также специфического иммунного воспаления при аутоиммунных заболеваниях. Методом определения уровня неоптерина в сыворотке крови является иммуноферментный анализ. Дебют иммуновоспалительного процесса при ЮРА наиболее часто сопровождается значительным повышением уровня неоптерина в сыворотке, что ассоциируется с большей тяжестью клинического течения заболевания, значительным образованием антител и рентгенологическим прогрессированием суставного поражения.

В исследовании установлено, что уровень неоптерина, как и уровень ФНО, был повышен у пациентов с ЮРА на ранней стадии развития заболевания, то есть в период высокой активности воспалительного процесса. В период медикаментозной ремиссии было обнаружено снижение этого показателя, однако он не уменьшался до уровня, характерного для здоровых детей. Таким образом, неоптерин может рассматриваться как чувствительный маркер активности ЮРА и использоваться в сочетании с другими биомаркерами для оценки активности воспаления.

Профессор Т.В. Марушко поделилась опытом использования С-реактивного белка (СРБ) в качестве дополнительного маркера для оценки целесообразности отмены цитостатических и иммунобиологических

препаратов при достижении медикаментозной ремиссии. Полученный опыт свидетельствует, что у некоторых пациентов на фоне улучшения стандартных показателей эффективности терапии уровень СРБ остается повышенным, что может служить аргументом в пользу продолжения терапии. Таким образом, оценка эффективности иммуносупрессивной терапии у пациентов с ЮРА должна быть комплексной, и важную роль при этом играют методы лабораторной диагностики. Накопленный на протяжении последних лет опыт лечения пациентов с ЮРА демонстрирует необходимость поиска новых биомаркеров для оценки эффективности терапии данного заболевания, и исследования в этой области позволяют надеяться, что они будут определены в ближайшее время.

Заместитель директора по научной работе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Людмила Ивановна Омельченко уделила внимание проблемам, связанным с дефицитом витамина D у пациентов с ЮРА.



— В исследованиях последних лет показано, что дефицит витамина D является фактором риска развития остеопороза, и у пациентов с ревматоидным артритом этот риск особенно высок. Поддержание оптимального уровня витамина D в крови способствует снижению риска возникновения остеопороза, улучшает клиническое течение основного заболевания и качество жизни. Важная роль витамина D в регуляции Т- и В-клеток, макрофагов и дендритных клеток определяет его связь

с различными аутоиммунными заболеваниями, в том числе — с ЮРА.

Во всем мире лучшим показателем, отражающим статус витамина D, считается уровень 25(OH)D — основного метаболита витамина D, который образуется преимущественно в печени при первой ступени гидроксирования. Содержание 25(OH)D в сыворотке крови определяется с помощью метода хемилюминесцентного иммунологического анализа.

Практически у всех детей и подростков с активным ЮРА или частыми обострениями существенно снижен уровень 25(OH)D, что ассоциируется с повышенной мышечной утомляемостью, болевым синдромом и снижением минеральной плотности костной ткани. Очевидно, что пациенты с ЮРА нуждаются в повышенных дозах витамина D для поддержания его нормального уровня в организме, что обосновывает его применение в комплексной терапии этого заболевания. О том, что коррекция дефицита витамина D дает возможность дополнительно влиять на активность ЮРА, сообщают в своей статье E. Sotak и соавт. (2014). Однако риск развития гиперкальциемии значительно ограничивает применение препаратов витамина D в клинической практике (Maruotti et al., 2010). Таким образом, существует необходимость определения оптимальной дозы витамина D у пациентов с ЮРА — на это указывают и авторы систематизированного обзора публикаций по данной проблеме из библиотеки Cochrane, Medline и Embase за 2000-2011 гг. Результаты обзора показали, что дефицит витамина D отмечается у 82% пациентов с ЮРА, и наиболее низкие показатели характерны для системного варианта заболевания. Исследователи сделали вывод о необходимости проведения исследований по стандартизации уровня витамина D для этой категории больных (M.K. Nisar, 2013).

Профессор Л.И. Омельченко подчеркнула, что клинический опыт и данные литературы свидетельствуют о необходимости регулярного мониторинга уровня витамина D в крови у пациентов с ЮРА и целесообразности назначения препаратов для восстановления и поддержания его нормального содержания в организме. В настоящее время мы можем ориентироваться на рекомендации экспертов стран Центральной Европы (2013), в которых утверждены следующие диагностические величины уровня 25(OH)D в сыворотке крови (редакция профессора В.В. Поворознюка, 2014):

- <20 нг/мл — дефицит витамина D, требующий медикаментозной коррекции;
- 20-30 нг/мл — субоптимальный статус витамина D, недостаточность, требующая увеличения суточной дозы;
- 30-50 нг/мл — оптимальный статус витамина D, поддерживающие дозы остаются неизменными;
- 50-100 нг/мл — высокое содержание витамина D в организме, дозы препаратов снижают при достижении верхней границы;
- >100 нг/мл — прекращают прием препаратов витамина D;
- >200 нг/мл — токсический уровень витамина D в организме, может потребоваться медицинское вмешательство и коррекция токсического эффекта.

Докладчики акцентировали внимание слушателей на том, что использование биомаркеров в ревматологии позволяет решить многие важные задачи, и главным условием при этом является тесное сотрудничество врачей-клиницистов и специалистов в области лабораторной диагностики.

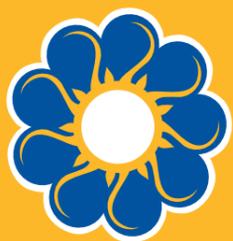
Подготовила Наталья Очеретяная



Таблица. Биомаркеры при системном ЮРА и САМ

Биомаркер	Системный ЮРА	Системный ЮРА/САМ
S100A8/A9	↑↑↑	
S100A12	↑↑↑	
IL-6	↑	
IL-18	↑↑↑ ²	
Ферритин	↑↑	↑↑↑
sCD25		↑↑↑
sCD163		↑↑↑
Неоптерин		↑↑↑

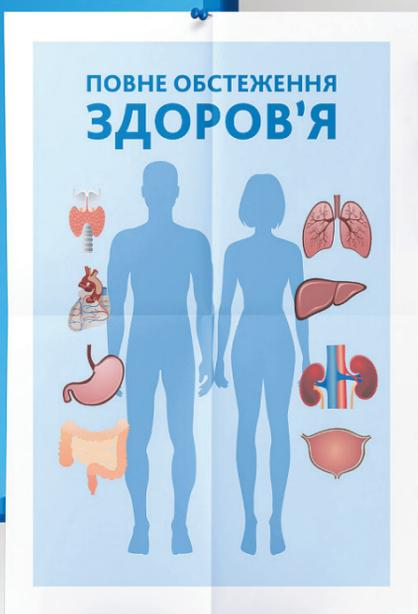
¹ во время клинической ремиссии повышенные уровни в сыворотке крови означают риск обострения заболевания;
² наиболее повышен у пациентов с активным заболеванием.



СІНЕВО
медична лабораторія

СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр
досліджень
на кращому
світовому
обладнанні



Міжнародний контроль
якості досліджень
і довіра понад 20 тисяч
лікарів в Україні



72 медичні
лабораторії
у 16 країнах Європи



Інформаційна підтримка
та зручні онлайн сервіси
для лікарів і пацієнтів

0 800 50 70 30 безкоштовно зі стаціонарних телефонів по території України

044 20 500 20

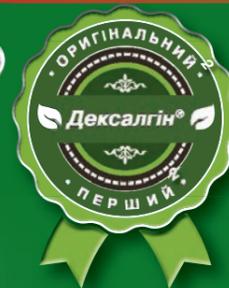
www.synevo.ua



[synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)

Симптоматичне лікування гострого болю¹

dexketoprofen trometamol Дексалгін®



Швидко^{8,9}

Ефективно^{3,4,5,6,7}



Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні засоби. Код АТС M01A E1.
Склад: 1 мл розчину для ін'єкцій містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг (1 ампула по 2 мл містить декскетопрофену трометамолу 73,8 мг, що еквівалентно декскетопрофену 50 мг); 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг.
Показання: Симптоматичне лікування гострого болю від легкого та помірного ступеня (Дексалгін® таблетки) до болю середньої та високої інтенсивності (Дексалгін® ін'єкт).
Протипоказання. Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу або до допоміжних речовин препарату; активна фаза виразкової хвороби в травному тракті або підозра на наявність, рецидивуючий перебіг виразкової хвороби/кровотеча у травному тракті в анамнезі (не менше 2 підтверджених фактів виразки або кровотечі) а також хронічна диспепсія в травному тракті або підозра на наявність, рецидивуючий перебіг виразкової хвороби/кровотеча у травному тракті в анамнезі (не менше 2 підтверджених фактів виразки або кровотечі) а також хронічна диспепсія в травному тракті в анамнезі, пов'язані із застосуванням НПЗЗ; кровотеча у травному тракті, інші кровотечі в активній фазі або підвищена кровоточивість; хвороба Крона або неспецифічний виразковий колітис; бронхіальна астма в анамнезі; тяжка серцева недостатність; помірна або тяжка порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 50 мл/хв); тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю); геморагічний діабез; підвищене згортання крові; III триместр вагітності та період годування груддю.
Застосування та дози. Розчин для ін'єкцій: рекомендована доза становить 50 мг з інтервалом 8-12 годин. За необхідності повторну дозу вводять за 6 годин. Максимальна доза не має перевищувати 150 мг. Препарат призначений для короточасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не більше 2-х доб). Діти слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, коли це можливо.
Таблетки: залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 12,5 мг кожні 4 - 6 годин або 25 мг кожні 8 годин. Доза не повинна перевищувати 75 мг. Одноразовий прийом їжі зменшує швидкість всмоктування діючої речовини, тому його рекомендується приймати мінімум за 30 хв до прийому.
Побічні дії: нейтропенія, анафілактичні реакції, відсутність апетиту, запаморочення, сонливість, розпливчастість зору, припливи, артеріальна гіпертензія, тахікардія, артеріальна гіпотензія, нудота та/або блювання, біль у животі, диспепсія, сухість у роті, пептична виразка, кровотеча з виразки або її перфорація, висип, кропив'янка, акне, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, поліурія, патологічні показники функціональних проб печінки.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату (Дексалгін® від 25.01.2014 №77, Дексалгін® ін'єкт від 29.10.2010 №929) **Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.**

Виробник Дексалгін®: Laboratorios Menarini S.A. Альфонсо XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія. А.Менаріні Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.Л. Кампо ді Піле, 67100 Л'Аква (АК), Італія.

Виробник Дексалгін® ін'єкт: А.Менаріні Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція, Італія.

¹ Інструкції для медичного застосування препаратів Дексалгін® від 25.01.2014 №77 та Дексалгін® ін'єкт від 29.10.2010 №929.

² Дексалгін® та Дексалгін® ін'єкт є першими лікарськими засобами на Україні, що були зареєстровані у 2006 р та мають діючу речовину "декскетопрофену трометамол" (Explorer/Ukraine Data, MAT 07/2014, UN, M01A market).

³ Marengo JL, et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dexketoprofen trometamol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. Clin Drug Invest 2000, 19:247-256.

⁴ Metscher B, et al. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. Fortschr Med Orig 2001, 118:147-151.

⁵ Leman P, et al. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb pain. Emerg Med J 2003, 20:511-513.

⁶ Ay, MO et al. Comparison of the Analgesic Efficacy of Dexketoprofen Trometamol and Meperidine HCl in the Relief of Renal Colic. African Journal of Therapeutics 2013, May 9, 1-8.

⁷ Karaman Y, et al. Efficacy of Dexketoprofen trometamol for acute postoperative pain relief after ENT surgery: a comparison with paracetamol and metamizole. Nobel Medicus, 2010, 6(2), 47-52.

⁸ Sanchez-Carpena J, et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and dipyrone in the treatment of renal colic. Clin Drug Invest 2003, 23:139-152.

⁹ Barbanj MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clin Pharmacokinet 2001, 40:245-262.

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**