



Кардіологія

Ревматологія

Кардіохірургія

№ 4 (47)
вересень 2016 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37639



Володимир Коваленко

Всесвітній день серця
в Україні

Читайте на сторінці 7



Член-корреспондент
НАМН України
Александр Пархоменко

Неотложные
сердечно-сосудистые
состояния:
мультидисциплинарный
подход

Читайте на сторінці 45



Леонид Воронков

Коррекция
железодефицитных
состояний как актуальное
направление
в лечении хронической
сердечной недостаточности

Читайте на сторінці 25



Віра Целуйко

Тромбоемболія легеневої
артерії у пацієнтки,
яка нещодавно перенесла
шлунково-кишкову
кровотечу

Читайте на сторінці 16



Ірина Головач

Новости
Конгресса Европейской
противоревматической лиги
EULAR'2016 в Лондоне

Читайте на сторінці 54

КАРДІОМАГНІЛ

*Вибір,
підказаний серцем*

- Первинна і вторинна профілактика тромбоутворення¹
- Дозування відповідає рекомендаціям ESC² і АНА³
- Виробляється в Німеччині⁴

Дієча речовина: кислота ацетилсалицилова. Лікарська форма: табл., в/об'ємного оболонкою, містить 75 мг кислоти ацетилсалицилової. Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Код АТХ B01A. С06. Показання. Гостра та хронічна ішемічна хвороба серця; профілактика повторного тромбоутворення; первинна профілактика тромбозів, серцево-судинних захворювань, таких як гострий коронарний синдром у пацієнтів віком від 50 років, у яких відсутній фактор ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи. Фармакологічні властивості. Ацетилсалицилова кислота є інгібітором, протизапальним та жарознижувальним і антиагрегантним засобом. Побічні реакції. Шлунково-кишкові розлади: часті проноси та опіштість в області, біль в епігастральній ділянці та абдомінальний біль. Внаслідок антиагрегантної дії на тромбоцити ацетилсалицилова кислота може асоціюватися з ризиком розвитку кровотеч, подовження часу кровотечі. Ризик підвищеної чутливості, включаючи астматичний стан, шкірні реакції легкого або середнього ступеня, а також з боку респіраторного тракту, шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи, включаючи такі симптоми, як висипання, кропив'янка, набряк, свербіж, риніт, закладення носа, серцево-судинна недостатність і дилатативна кардіопатія. Категорія відпуску. За рецептом. Р. н. М03 Україна: UA/10141/01/01 від 15.01.2015 №11. Виробник. Тейда Гімб, місце виробництва Брауншвейг, Німеччина Інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розповсюдження в спеціалізованих видавництвах для медичних установ та лікарів

1. Інструкція для медичного застосування препарату Кардіомагніл. 2. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. J Hypertension 2013; 34: 2949–3003. 3. Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Older Adults: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation, 2013;128: 4. Поступиле повідомлення на лікарський препарат UA/10141/01/01 від 15.01.2015 №11. АНА (American Heart Association) — Американська асоціація серця, ESC (European Society of Cardiology) — Європейське товариство кардіологів. ТОВ «Тейда Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55F, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

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 тяжкого ступеня.
- Одночасне призначення потужних інгібіторів CYP3A4 (наприклад, ітраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, інгібітори ВІЛ-протеази, кларитроміцин, телітроміцин, нефазодон).
- Одночасне призначення антиаритмічних засобів класу Ia (наприклад, хінідин) або класу III (наприклад, дофетилід, соталол), крім аміодарону.

Побічні реакції.

Нечасто: анорексія, зниження апетиту, дегідратація, тривога, безсоння, сплутаність свідомості, галюцинації, запаморочення, головний біль.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інгібітори CYP3A4 та P-гр.

Ранолазин є субстратом CYP3A4, тому інгібітори CYP3A4 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.

Р. 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.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Актуальные вопросы кардиологии и кардиохирургии

2 июня в ГУ «Институт сердца МЗ Украины» (г. Киев) прошла Вторая научно-практическая конференция «Актуальные вопросы кардиологии и кардиохирургии». В рамках конференции состоялся сателлитный симпозиум, в ходе которого были рассмотрены некоторые актуальные вопросы в области кардиологии, а именно – современные аспекты ведения пациентов с ишемической кардиомиопатией (ИКМП) и современные подходы к профилактике прогрессирования хронической болезни почек (ХБП).

«Какие критерии можно использовать сегодня при оценке целесообразности проведения реваскуляризации у пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС) и как оптимизировать медикаментозное лечение при наличии рефрактерной стенокардии?» – эти вопросы рассмотрел в своем докладе заведующий кафедрой функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Олег Иосифович Жаринов:



– ИКМП характеризуется дисфункцией миокарда, возникшей вследствие ишемического повреждения (с или без перенесенного инфаркта миокарда). Этот синдром проявляется дисфункцией левого желудочка (ДЛЖ) и является наиболее частой причиной развития сердечной недостаточности (СН). При ИКМП преимущественно

наблюдается многососудистое поражение или ишемическое повреждение обширного участка миокарда. Прогноз при данном синдроме определяется величиной фракции выброса (ФВ) ЛЖ и количеством пораженных сосудов и более неблагоприятен по сравнению с большинством других форм систолической ДЛЖ.

У пациентов со стабильной ИБС решение о выполнении реваскуляризации основывается на ангиографических и клинических критериях, а целью реваскуляризации является улучшение прогноза выживания пациентов и/или качества их жизни. Перед тем как принять такое решение, врач должен оценить вероятность достижения обозначенных целей.

В метаанализе 1994 г., включившем 7 клинических исследований, проведенных в период 1972–1984 гг., показано, что в целом выполнение аортокоронарного шунтирования (АКШ) у пациентов со стабильной формой ИБС не обеспечивает улучшения прогноза по сравнению с медикаментозной терапией. Однако в подгруппе пациентов с ИБС и ДЛЖ наблюдалось значимое снижение смертности, кроме того, у данной категории больных сохраняется шанс на значительное улучшение сократимости ЛЖ после восстановления коронарного кровотока.

Наиболее крупным в истории изучения ИКМП является исследование STICH, результаты которого были опубликованы в 2011 году. В этом исследовании частота случаев смерти от всех причин была сопоставимой в группах медикаментозной терапии и АКШ, однако анализ вторичных критериев эффективности (смерть от всех причин или госпитализация, обусловленная СН, смерть от всех причин или госпитализация из-за сердечно-сосудистых причин; смерть от всех причин или потребность в реваскуляризации) продемонстрировал лучшие результаты в группе АКШ. Совсем недавно получены результаты 10-летнего наблюдения участников исследования STICH, которые свидетельствуют об увеличении продолжительности жизни пациентов после АКШ (разница отмечалась, начиная с 1,4 года). Эти данные являются убедительным аргументом в пользу выполнения АКШ у пациентов с ИКМП с признаками СН. Следует также отметить, что в современной клинике, по сути, не существует нижнего порога ФВ ЛЖ при оценке целесообразности проведения реваскуляризации.

Тем не менее ИКМП не является однозначным показанием к выполнению реваскуляризации миокарда: существует несколько важных моментов, которые следует принимать во внимание. В частности, вероятность улучшения ФВ ЛЖ после реваскуляризации миокарда у пациентов с ИКМП может зависеть от количества пораженных сосудов, а также от наличия и объема жизнеспособного миокарда. Наиболее благоприятное влияние реваскуляризации на прогноз наблюдается при трех- или двухсосудистом поражении (особенно при поражении передней межжелудочковой ветки левой коронарной артерии) и при наличии обширного участка ишемизированного миокарда.

На вопрос о том, можно ли использовать объем жизнеспособного миокарда в качестве критерия при отборе пациентов с ИКМП для процедуры реваскуляризации, пока что нет однозначного ответа. У больных с большим объемом жизнеспособного миокарда в целом прогноз выживания лучше по сравнению с низкой жизнеспособностью миокарда, однако на сегодня не получены достаточно убедительные доказательства, которые позволили бы рассматривать данный показатель как однозначный критерий при решении вопроса о направлении на реваскуляризацию.

Благоприятного влияния реваскуляризации на прогноз выживания можно ожидать у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом (СД), у которых симптомы ИКМП, как правило, более выражены, и у которых имеются действительно веские основания для проведения АКШ или стентирования артерий.

В ходе выступления лектор озвучил современные рекомендации, на которые следует ориентироваться при решении вопроса о проведении реваскуляризации миокарда у пациентов с ИКМП, в частности – рекомендации Европейского общества кардиологов 2016 г. по лечению пациентов с СН, в которых подробно описаны показания к коронарентерокулографии (КВГ) при данном синдроме. В этом документе указывается, что КВГ рекомендована пациентам со стенокардией, у которых медикаментозная терапия неэффективна и у которых возможно проведение реваскуляризации миокарда. Кроме того, показаниями к выполнению КВГ являются симптомные желудочковые аритмии или перенесенный эпизод остановки сердца с успешной реанимацией. КВГ следует рассматривать также у пациентов с СН и умеренной/высокой претестовой вероятностью ИБС и наличием ишемии по результатам неинвазивных стресс-тестов (Ponikowski).

При выборе оптимального способа реваскуляризации необходимо учитывать не только выраженность атеросклероза субэпикардиальных артерий, но и состояние дистального русла и коллатерального кровотока. Согласно европейским рекомендациям 2014 г. (Windecker) реваскуляризация абсолютно показана пациентам со стенозом ствола левой коронарной артерии или его эквивалентом (проксимальный стеноз левой передней нисходящей и огибающей артерии). Однако для пациентов с СН эта рекомендация преимущественно основана на мнении экспертов.

На основании результатов исследования STICH (в которое не включали пациентов со стеновыми поражениями и стенокардией III–IV функциональных классов – ФК) АКШ также рекомендовано пациентам с СН и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, поражением левой передней нисходящей артерии или многососудистым поражением для снижения риска смерти и госпитализаций из-за сердечно-сосудистых причин (Ponikowski, 2016).

Сегодня АКШ является методом выбора у пациентов с трехсосудистым поражением или гемодинамически значимым стенозом ствола ЛКА. ДЛЖ – веский дополнительный аргумент в пользу выполнения АКШ при наличии соответствующих изменений анатомии коронарного русла и клинических симптомов, поскольку именно для пациентов со сниженной ФВ ЛЖ получены наиболее убедительные доказательства благоприятного влияния реваскуляризации на прогноз выживания.

Независимо от того, как решается вопрос о выполнении реваскуляризации у пациентов с ИБС, не следует забывать о других неотъемлемых аспектах их лечения – модификации образа жизни, контроле факторов риска и оптимальной медикаментозной терапии, которая направлена на снижение выраженности симптомов и улучшение прогноза. Согласно современным европейским рекомендациям по лечению стабильной ИБС (2013) для улучшения прогноза при этом заболевании следует назначить ацетилсалициловую кислоту, статины и рассмотреть при необходимости вопрос о применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) либо блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА). Для устранения симптомов стенокардии в качестве препаратов первой линии рекомендованы нитраты короткого действия; бета-адреноблокаторы (ББ)/недигидропиридиновые антагонисты кальция (АК); дигидропиридиновые АК (при брадикардии/наличии противопоказаний или непереносимости ББ); комбинация ББ/дигидропиридиновые АК (при III–IV ФК стенокардии).

Однако в ряде случаев препаратов первой линии лечения оказывается недостаточно для эффективного устранения симптомов стенокардии. Рефрактерная стенокардия – распространенная проблема, которую приходится решать не только у пациентов с противопоказаниями (или отказами) к реваскуляризации, но и у больных, перенесших АКШ/стентирование. В этих ситуациях возникает вопрос об оптимизации терапии путем подключения средств второй линии.

Одним из таких препаратов является ранолозин – инновационный антиангинальный препарат, первый ингибитор позднего тока ионов натрия. Основным механизмом действия ранолозина является селективная блокада позднего тока натрия в клетку, уменьшение перегрузки кардиомиоцитов кальцием, снижение напряжения стенки миокарда в диастолу, улучшение его метаболизма.

Антиангинальный и антиишемический эффекты ранолозина связаны с уменьшением напряжения миокарда в диастолу и улучшением кровотока ишемизированных зон миокарда. При этом ранолозин не вызывает клинически значимых изменений частоты сердечных сокращений или артериального давления (АД), а прекращение его приема не сопровождается развитием синдрома отмены.

В европейском руководстве по лечению стабильной стенокардии ранолозин позиционируется как препарат с достаточно высоким классом рекомендаций (IIa), что подразумевает рассмотрение этого препарата (скорее – ДА, чем НЕТ) в большинстве случаев. Для сравнения: класс рекомендаций у триметазидина – IIb (может быть рассмотрен в отдельных клинических ситуациях).

Ранолозин – препарат, который обладает хорошей доказательной базой в лечении стабильной стенокардии: его антиангинальная и антиишемическая эффективность была продемонстрирована в рандомизированных контролируемых исследованиях MARISA, CARISA, ERICA. В исследовании MERLIN-TIMI 36 ранолозин применяли у пациентов с инфарктом миокарда без подъема ST или нестабильной стенокардией; при этом наблюдали ряд положительных эффектов, включая снижение частоты случаев рецидивов ишемии и возникновения случаев желудочковой тахикардии в первые 7 дней после развития события.

Есть данные, которые демонстрируют дополнительные преимущества ранолозина у пациентов с нарушениями углеводного обмена и СД 2 типа. Так, в исследовании TERISA максимальные преимущества терапии ранолозином наблюдались у пациентов с более высоким исходным уровнем HbA_{1c}; в исследовании MERLIN-TIMI 36 в подгруппе больных СД 2 типа также отмечен более выраженный антиишемический эффект ранолозина; кроме того, выявлена способность препарата снижать уровень HbA_{1c} (исследования CARISA и MERLIN-TIMI 36) (рис. 1).

Таким образом, сегодня мы можем влиять на эффективность антиангинальной и антиишемической терапии у пациентов с ИБС, назначая ранолозин в дополнение к базовому лечению или в качестве альтернативы препаратам первой линии терапии стабильной стенокардии при их непереносимости.

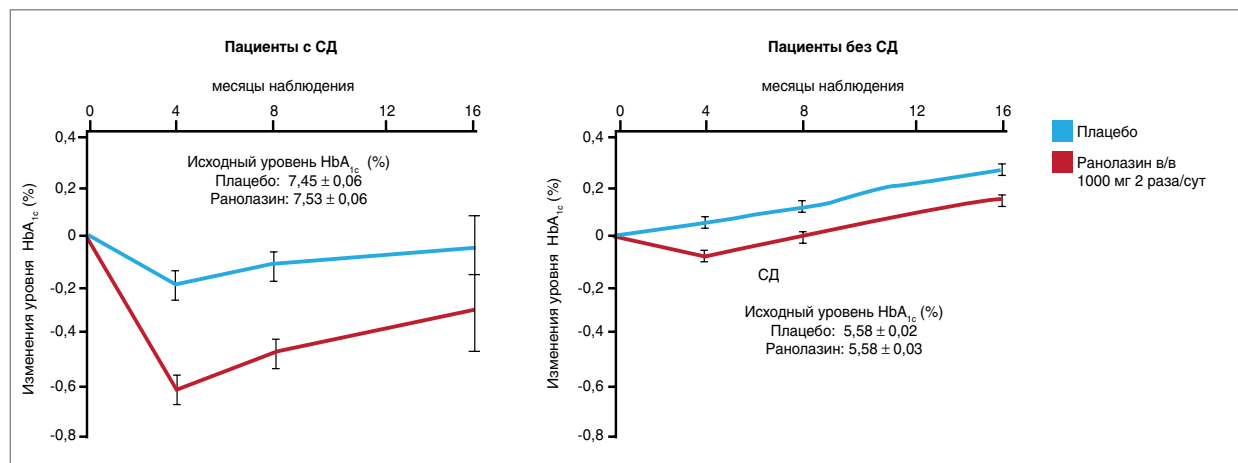


Рис. 1. Изменения уровня HbA_{1c} на фоне терапии ранолозином в исследовании MERLIN-TIMI 36

Продолжение на стр. 8.



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

Роксера®



розувастатин

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

Роксера® 15 мг та 30 мг:

унікальні дози — унікальні 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 C10A A07. **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 фібратами; алкогольна залежність; азіатське походження; супутнє застосування фібрів; вік понад 70 років); супутній прийом циклоспорину; вагітність, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засобів контрацепції; дітям віком до 10 років. **Спосіб застосування та дози.** Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, застосовуючи діючі рекомендації. Роксеру можна приймати в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі. Таблетку не слід розжовувати або дробити. Таблетку ковтають цілою, запиваючи водою. **Лікування гіперхолестеринемії.** Рекомендована початкова доза становить 5 мг чи 10 мг перорально 1 раз на добу. Підбираючи початкову дозу слід враховувати індивідуальний рівень холестерину у пацієнта та серцево-судинний ризик, а також потенційний ризик розвитку побічних реакцій. **Дозування при порушенні функції нирок.** Для пацієнтів з легким та помірним порушенням функції нирок немає необхідності у корекції дози. У пацієнтів з порушенням функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну <60 мл/хв) рекомендована початкова доза становить 5 мг та протипоказані дози 30 мг та 40 мг. Пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок застосування Роксери протипоказано. **Побічні реакції.** Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Роксери, зазвичай слабкі та транзиторні. **Загальний стан.** Астенія. **З боку імунної системи.** Реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк. **З боку ендокринної системи.** Цукровий діабет (залежить від наявності факторів ризику). **З боку нервової системи.** Головний біль, запаморочення. **З боку травної системи.** Запор, нудота, біль у животі, панкреатит. **З боку шкіри та підшкірної клітковини.** Свербіж, висип та кропив'янка. **З боку скелетно-м'язової системи.** Міалгія, міопатія та рабдоміоліз. **З боку нирок.** Протеїнурія. **З боку печінки.** Збільшення рівня трансаміназ. **Лабораторні показники.** Як і з іншими інгібіторами ГМК-КоА-редуктази, можливе дозопропорційне зростання рівня печінкових трансаміназ та креатинінази. Також можливе підвищення рівнів HbA1c. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин знижує підвищені концентрації ХС ЛПНЩ, ХСЛ 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 АТХ C10A A05. **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. **Гепатобіліарні порушення:** гепатит, холестази, 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, шії, слабкість м'язів, міопатія, міозит, рабдоміоліз, тендонопатія. **Загальні порушення:** нездужання, пірексія, астенія, біль у грудях, периферичні набряки, стомлюваність, пропасниця. **Лабораторні показники:** відхилення функціональних проб печінки, підвищення рівня креатинінази в крові, наявність лейкоцитів у сечі. Підвищення рівня трансаміназ у сироватці є дозозалежним. **Фармакологічні властивості.** Аторвастатин знижує утворення ЛПНЩ, спричинює виражене і стійке підвищення активності ЛПНЩ-рецепторів у поєднанні зі сприятливими змінами якості частинки 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 ліпіді плазми аторвастатин має інші ефекти, які посилюють його антиатеросклеротичну дію. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. По 3 або 9 блістерів у коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

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

ТОВ «KRKA 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.

Систематическое исследование влияния снижения содержания холестерина липопротеинов низкой плотности на регресс атеросклеротических бляшек коронарных артерий методом внутрисосудистой ультразвуковой диагностики

История вопроса

Высокая концентрация в сыворотке крови холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) может привести к появлению и, в дальнейшем, прогрессированию атеросклероза — одной из основных причин коронарной недостаточности. Разрыв коронарных атеросклеротических бляшек (КАБ) и последующий тромбоз способен вызвать внезапную сердечную смерть, острый инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию [2]. В то же время основанные на результатах многочисленных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) данные свидетельствуют о том, что снижение содержания ХС ЛПНП может предотвратить развитие ишемической болезни сердца (ИБС) и повысить выживаемость пациентов с ИБС [3, 4].

В течение долгого времени коронароангиография (КАГ) являлась золотым стандартом исследования анатомии коронарных артерий и определения эффективности медикаментозной противоишемической терапии [5, 6]. Однако нужно отметить, что применение КАГ позволяет выявить только изменения в просвете сосудов, но не на сосудистых стенках [7], где и локализуется атеросклеротический процесс. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) дает возможность эффективнее, чем ангиография, выявлять бляшки на ранних стадиях образования и определять изменения их объема [8-10]. Проведенный в данном обзоре метаанализ имеет своей целью обобщение результатов последних испытаний по замедлению прогрессирования коронарного атеросклероза при лечении, направленном на снижение уровня ХС ЛПНП, а также определения его целевых значений, обеспечивающих регресс КАБ, с тем чтобы подготовить рекомендации для снижающей уровень холестерина терапии. Также рассмотрено влияние различных статинов на прогрессирование КАБ.

Методы

Осуществлен поиск в электронных базах данных для идентификации соответствующих испытаний, результаты которых были опубликованы в PubMed, EMBASE и библиотеке Кокрановского сотрудничества на английском языке, за период с 1 января 2000 по 1 января 2014 года по ключевым словам «атеросклероз» и «содержание холестерина

в крови». Также был проведен поиск в списках литературных источников, использованных при подготовке публикаций, для выявления соответствующих критериям исследований. Критериями включения данных стали: 1) рандомизированные контролируемые или проспективные слепые исследования конечного результата, в ходе которых пациентам с ИБС назначалась гипоплипидемическая терапия или плацебо и их первичной конечной точкой являлось изменение КАБ, выявленное методом ВСУЗИ; 2) наличие информации об уровне ХС ЛПНП до начала терапии и в период последующего наблюдения (в каждой из групп) или информации, позволяющей рассчитать показатели содержания ХС ЛПНП; 3) наличие данных об объеме КАБ, установленном методом ВСУЗИ до начала терапии и в период последующего наблюдения (в каждой из групп), при этом объем КАБ рассчитывался как объем сосуда минус объем просвета. Критерии не-включения: 1) наличие информации только о площади КАБ, или индекс объема, или процентный объем атеромы, установленные методом ВСУЗИ; 2) отсутствие информации о содержании ХС ЛПНП до начала терапии и в период последующего наблюдения; 3) нестабильность бляшек-мишеней.

Первичной конечной точкой исследования являлось прогрессирование или регресс КАБ, выявленные с помощью ВСУЗИ. Оценка качества осуществлялась по шкале качества Jadad [19].

Результаты

В анализ включили данные 16 РКИ (ESTABLISH [14], REVERSAL [13], A-PLUS [21], ACTIVATE [22], ILLUSTRATE [23], JAPAN-ACS [12], REACH [26], SATURN [28], ARTMAP [29], ERASE [34], STRADIVARIUS [35], PERISCOPE [36], исследований, проведенных М. Yokoyama [15], М. Kawasaki [16], М. К. Hong [27] и S. Tanі [33]), 4 слепых исследований конечного результата (ASTEROID [37], COSMOS [40], исследование L. O. Jensen [39] и исследование K. Nasu [41]).

Воздействие содержания ХС ЛПНП в период последующего наблюдения (ППН) на регресс атеросклеротических бляшек коронарных артерий

Снижение содержания ХС ЛПНП в группе ≤ 70 и $> 70 \leq 100$ мг/дл ($\leq 1,8$ и $> 1,8 \leq 2,6$ ммоль/л)* может обеспечить регресс КАБ, а снижение содержания ХС ЛПНП

в группе $> 70 \leq 100$ НП (низкий процент снижения $< 0\%$ от исходного) мг/дл такой регресс не обеспечивает.

В группе ≤ 70 мг/дл ($1,8$ ммоль/л)* (при средней продолжительности ППН $18,6$ мес) и в группе $> 70 \leq 100$ мг/дл ($> 1,8 \leq 2,6$ ммоль/л)* (при средней продолжительности ППН $17,4$ мес) объем КАБ ($125,9$ и $123,8$ мм³ соответственно) после окончания терапии достоверно снизился в сравнении с объемом до начала лечения: $177,1$ и $129,7$ мм³ соответственно (скорректированная разность средних (СРС) $-0,156$ мм³, 95% ДИ: $-0,235 \sim -0,078$; $p=0,000$; СРС $-0,123$ мм³, 95% ДИ: $-0,199 \sim -0,048$; $p=0,001$ соответственно).

В группе > 100 мг/дл ($2,6$ ммоль/л)* (при средней продолжительности ППН $14,6$ мес) объем КАБ в ППН достоверно не снизился в сравнении с объемом до начала лечения (СРС $0,013$ мм³, 95% ДИ: $-0,092 \sim 0,118$; $p=0,809$).

Влияние снижения уровня ХС ЛПНП в ППН на регресс атеросклеротических бляшек коронарных артерий

Снижение содержания ХС ЛПНП в группе $\geq 30 < 40$; $\geq 50 < 40$ и $\geq 50\%$ может обеспечить регресс КАБ, а снижение содержания ХС ЛПНП в группе < 0 и $\geq 0 < 30\%$ такой регресс не обеспечивает.

В группе $\geq 30 < 40\%$ (при средней продолжительности ППН $10,3$ мес) и в группе $\geq 40 < 50\%$ (при средней продолжительности ППН $19,4$ мес) объем КАБ ($94,3$ и $150,7$ мм³ соответственно) в ППН достоверно снизился в сравнении с результатами до начала терапии: $102,9$ и $157,8$ мм³ соответственно (СРС $-0,199$ мм³, 95% ДИ: $-0,314 \sim -0,085$; $p=0,001$; СРС $-0,108$ мм³, 95% ДИ: $-0,176 \sim -0,040$; $p=0,002$ соответственно).

В группе < 0 (при средней продолжительности ППН $19,6$ мес) и группе $\geq 0 < 30\%$ (при средней продолжительности ППН $18,3$ мес) объем КАБ в ППН достоверно не снизился в сравнении с объемом до начала лечения (СРС $-0,034$ мм³, 95% ДИ: $-0,111 \sim 0,044$; $p=0,396$; СРС $-0,032$ мм³, 95% ДИ: $-0,093 \sim 0,030$; $p=0,315$ соответственно).

Влияние снижения уровня ХС ЛПНП с использованием статинов на регресс коронарных атеросклеротических бляшек

Снижение содержания ХС ЛПНП при использовании розувастатина, аторвастатина и питавастатина в группе ≤ 70 и $> 70 \leq 100$ мг/дл может обеспечить

регресс КАБ, а снижение содержания ХС ЛПНП при использовании симва-статина, флувастатина и правастатина такой регресс не обеспечивает.

Снижение содержания ХС ЛПНП при использовании розувастатина (в среднем по $33,3$ мг/сут, средняя длительность терапии 20 мес), аторвастатина (в среднем по $60,3$ мг/сут, средняя длительность терапии 17 мес) и питавастатина (по 4 мг/сут, средняя длительность терапии $8-12$ мес) пациентами групп ≤ 70 и $> 70 \leq 100$ мг/дл ($\leq 1,8$ и $> 1,8 \leq 2,6$ ммоль/л)* может достоверно снизить объем КАБ в ППН в сравнении с показателями до начала лечения (СРС $-0,1626$ мм³, 95% ДИ: $-0,234 \sim -0,081$; $p=0,000$; СРС $-0,101$ мм³, 95% ДИ: $-0,184 \sim -0,019$; $p=0,016$; СРС $-0,304$ мм³, 95% ДИ: $-0,553 \sim -0,055$; $p=0,017$ соответственно).

Результаты интенсивности снижения уровня ХС ЛПНП при получении различных статинов представлены в таблице. Розувастатин и аторвастатин способны снизить уровень ХС ЛПНП более чем на 40% .

Обсуждение

Метаанализ позволил выйти за границы одного исследования, а также объединить данные многих групп с учетом уровней ХС ЛПНП и ППН независимо от способов снижения уровня ХС ЛПНП. Показатели объема КАБ в ППН сравнивались с показателями до начала терапии в каждой группе для оценки регресса КАБ. Метаанализ показал, что изменение объема бляшек ассоциируется с изменением уровней ХС ЛПНП.

Результаты метаанализа продемонстрировали также следующее:

- интенсивное снижение содержания ХС ЛПНП в группах ≤ 70 , $> 70 \leq 100$ мг/дл ($\leq 1,8$ и $> 1,8 \leq 2,6$ ммоль/л)* и в группах $\geq 30 < 40$, $\geq 40 < 50$ и $\geq 50\%$ снижения от исходного может обеспечивать регресс КАБ;
- умеренное снижение уровней ХС ЛПНП в группе $> 70 \leq 100$ мг/дл ($> 1,8 \leq 2,6$ ммоль/л)*, в группе > 100 мг/дл ($> 2,6$ ммоль/л)* и в группе $\geq 0 < 30\%$ не может обеспечивать регресс;
- интенсивное снижение уровня ХС ЛПНП в среднем на 48% при применении розувастатина и в среднем на 42% при применении аторвастатина также обеспечивает регресс КАБ.

В исследованиях, изучавших влияние содержания ХС ЛПНП на прогрессирование атеромы методом ВСУЗИ, эффект

* Пересчет единиц с мг/дл в ммоль/л сделан редакцией.

Систематическое исследование влияния снижения содержания холестерина липопротеинов низкой плотности на регресс атеросклеротических бляшек коронарных артерий методом внутрисосудистой ультразвуковой диагностики

Продолжение. Начало на стр. 5.

варьировал в зависимости от уровня ХС ЛПНП на этапе последующего наблюдения. Метаанализ при объединении результатов этих групп исследований в единые группы с содержанием ХС ЛПНП ≤ 70 мг или снижением более чем на 30% показал, что регресс КАБ возможен в группах ≤ 70 мг ($\leq 1,8$ ммоль/л)*, ≥ 30 <40% и ≥ 40 <50%. Учитывая систематическую ошибку, обусловленную редакционной политикой, для группы ≥ 30 <40%, информация о содержании ХС ЛПНП не может быть рекомендована как достаточная для регресса КАБ. Метаанализ среднего уровня и процентного снижения содержания ХС ЛПНП в группах ≤ 70 мг и ≥ 40 <50% ($60,6 \pm 3,5$ мг, $48,8 \pm 3,3\%$; $66,8 \pm 8,0$ мг, $45,4 \pm 2,8$) показал, что для регресса КАБ содержание ХС ЛПНП должно быть снижено более чем на 45% либо до целевого уровня ≤ 66 мг/дл ($\leq 1,7$ ммоль/л)*.

В исследованиях [34, 35] с применением статинов и содержанием ХС ЛПНП до начала терапии < 110 мг ($< 2,8$ ммоль/л)*, если процентное снижение уровня ХС ЛПНП составляло $< 24\%$, регресс КАБ отсутствовал. Метаанализ результатов 6 групп исследований с $> 70 \leq 100$ мг/дл и 5 групп исследований с $> 70 \leq 100$ мг/дл дал основание утверждать, что не только содержание ХС ЛПНП $> 70 \leq 100$ мг/дл ($> 1,8 \leq 2,6$ ммоль/л)*, но и снижение уровня на этапе последующего наблюдения менее чем на 30% не может обеспечить регресс КАБ, что является еще одним подтверждением важности применения интенсивной антихолестериновой терапии. Метаанализ результатов 11 групп пациентов с исходным уровнем ХС ЛПНП $> 130,0$ мг/дл ($> 3,4$ ммоль/л)*, а в ППН $> 70 \leq 100$ мг/дл ($> 1,8 \leq 2,6$ ммоль/л)* и снижением содержания ХС ЛПНП более чем на 30% показал, что снижение уровня ХС ЛПНП более чем на 40% или до целевого значения $77,8$ мг ($2,0$ ммоль/л)* обеспечивает регресс КАБ. Метаанализ результатов групп $> 70 \leq 100$ мг продемонстрировал, что именно процентное снижение уровня ХС ЛПНП, а не снижение абсолютного содержания ХС ЛПНП на этапе последующего наблюдения важно для регресса КАБ.

Хотя в некоторых испытаниях установлено, что розувастатин, аторвастатин, питавастатин, симвастатин и флувастатин способны снижать содержание ХС ЛПНП до уровня ≤ 100 мг ($\leq 2,6$ ммоль/л)*, или на 30%, метаанализ данных показал, что розувастатин, аторвастатин и питавастатин (среднее снижение уровня ХС ЛПНП $48,4$, $42,3$ и $36,2\%$ соответственно) эффективно влияют на регресс КАБ, а симвастатин (при среднем снижении уровня

ХС ЛПНП на $39,9\%$) такого регресса обеспечить не может. Роль питавастатина в регрессе КАБ не определена, поскольку имеются данные только одного РКИ, в ходе которого препарат получали 125 пациентов [12]. Правастатин (при среднем снижении уровня ХС ЛПНП на $24,6\%$) также не обеспечивает такой регресс, а применение флувастатина (при среднем снижении уровня ХС ЛПНП на $32,3\%$) в слепом исследовании конечного результата у 40 пациентов привело к регрессу КАБ [41], но, согласно данным метаанализа, он не обеспечивает такого эффекта. Причинами того, что, согласно результатам указанного метаанализа, правастатин и флувастатин не приводят к регрессу КАБ, могут быть их недостаточная активность в снижении уровня ХС ЛПНП и низкая доза препаратов, не дающая возможности снизить этот уровень более чем на 40%.

Принимая во внимание совокупные результаты метаанализа, рекомендовано для достижения регресса КАБ снижение уровня ХС ЛПНП более чем на 40% или до целевого уровня < 78 мг/дл ($< 2,0$ ммоль/л)*.

Пациенты, чьи данные изучались в метаанализе, имели ИБС, что дает основания отнести этих больных к категории пациентов очень высокого риска. Следовательно, рекомендованный целевой уровень ХС ЛПНП у них должен либо составлять < 70 мг/дл ($< 1,8$ ммоль/л)*, либо быть снижен на $\geq 50\%$ от исходного уровня (ESC /EAS, 2011). Целевой уровень для пациентов из группы очень высокого риска, указанный в руководствах, основан на экстраполяции данных нескольких клинических исследований [43], главным образом на данных метаанализа Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators [44], которым было установлено, что абсолютная польза снижения уровня ХС ЛПНП обусловлена главным образом абсолютным снижением содержания ХС ЛПНП и что снижение риска пропорционально абсолютному снижению уровня ХС ЛПНП. Но в выводах этого метаанализа не указано, каким должен быть целевой уровень ХС ЛПНП, обуславливающий снижение

риска сердечно-сосудистых заболеваний [44]. Согласно руководству ACC/АНА (Американская коллегия кардиологов / Американская ассоциация сердца) 2013 г. по контролю холестерина в крови [45] в лечении пациентов этой группы должны применяться высокоинтенсивные статины (аторвастатин в дозе $40-80$ мг/сут или розувастатин в дозе $20-40$ мг/сут), т. е. рекомендована интенсивная терапия с применением статинов, предложенная на основании данных метаанализа (табл.).

Результаты проведенного нами метаанализа свидетельствуют о том, что пациентам с ИБС необходима интенсивная терапия с применением статинов (розувастатин в дозе 33 мг/сут или аторвастатин в дозе 60 мг/сут) для снижения уровня ХС ЛПНП более чем на 40% или до целевого уровня < 78 мг/дл ($< 2,0$ ммоль/л)* с целью регресса КАБ, что несколько отличается от вышеупомянутых рекомендаций. Различие в целевых уровнях ХС ЛПНП может объясняться различием обсервационных критериев: сердечно-сосудистые события в исследованиях, на которых основаны руководства, и объем КАБ в работах, включенных в метаанализ. Помимо того, целевые значения основаны на прямых результатах метаанализа, а целевые значения, рекомендованные в руководстве ESC/EAS (2011), — на экстраполяции данных метаанализа, а не прямых данных. Осуществленный нами метаанализ выявил связь между регрессом ИБС и уровнем ХС ЛПНП, установленную в результате патологоанатомических исследований.

Практическая значимость

Задачей метаанализа являлось определение влияния снижения уровня ХС ЛПНП на регресс бляшек, а не на снижение частоты сердечно-сосудистых событий. Фактически, во всех включенных исследованиях отсутствовали данные о смертности, так как на этапе последующего наблюдения ВСУЗИ проводилось только у живых пациентов. Тем не менее в четырехлетнем исследовании

OLIVUS-Ex [46] было установлено, что у больных с ежегодным прогрессированием атером количество нежелательных явлений со стороны сердца и сердечно-сосудистой системы превышает таковое в остальной популяции.

Метаанализ [47] данных 7864 пациентов с ИБС показал, что частота регресса объема бляшек достоверно ассоциируется с частотой возникновения инфаркта миокарда (ИМ) или реваскуляризации и, согласно выводам, уменьшение объема атеросклеротических бляшек коронарных артерий у пациентов со стабильной ИБС может служить суррогатным прогностическим фактором риска ИМ и повторной васкуляризации. Наличие бляшек при ИБС, как и показатели артериального давления при гипертензии, не является основным нежелательным явлением со стороны сердечной системы, но служит важным суррогатным прогностическим фактором. Следовательно, выводы нашего метаанализа важны в качестве рекомендаций по проведению терапии для снижения содержания ХС ЛПНП с целью не только уменьшения объема КАБ, но и минимизации основных нежелательных кардиальных и цереброваскулярных событий. Кроме того, хотя высокое содержание ХС ЛПНП играет существенную роль в образовании атеросклеротических бляшек, уровень ХС ЛПНП не является единственным фактором риска их образования. Гипертензия — еще один такой фактор [48, 49]. Отказ от курения, прием бета-блокаторов, антигипертензивная терапия также могут оказывать определенное влияние на замедление прогрессирования КАБ [48, 50-52].

Выводы

Увеличение объема атеросклеротических бляшек и их разрыв являются основным механизмом развития атеросклеротических заболеваний сердца и сердечно-сосудистой системы, поэтому так важны в предотвращении этих проблем стабилизация и регресс КАБ. Совокупный анализ результатов 20 исследований, в которых объем КАБ определялся с помощью ВСУЗИ, показал, что **значительное снижение уровня ХС ЛПНП (при применении розувастатина в средней дозе 33 мг/сут или аторвастатина в средней дозе 60 мг/сут) на протяжении > 17 мес может обеспечивать регресс атеросклеротических бляшек коронарных артерий.** Для регресса КАБ уровень ХС ЛПНП при этом должен быть снижен более чем на 40% или до целевого уровня < 78 мг/дл ($< 2,0$ ммоль/л)*.

Статья печатается в сокращении.

Gao W.-Q. et al.

BMC Cardiovascular Disorders 2014, 14: 60.

Таблица. Уровень и процентное снижение содержания ХС ЛПНП, режим дозирования и длительность в каждой из групп получения статинов							
Группа статинов	Количество пациентов	Возраст	Средний уровень ХС ЛПНП до начала терапии, мг	Средний уровень ХС ЛПНП в ППН, мг	Среднее процентное снижение	Доза статинов, мг	Длительность, мес
Розувастатин	1173	$58,1 \pm 1,8$	$123,9 \pm 8,6$	$63,3 \pm 7,4$	$48,4 \pm 4,2$	$33,3 \pm 11,6$	$20,5 \pm 6,3$
Аторвастатин	1138	$58,4 \pm 2,5$	$128,0 \pm 14,0$	$73,0 \pm 8,7$	$42,3 \pm 3,7$	$60,3 \pm 28,6$	$17,5 \pm 7,1$
Питавастатин	125	$62,5 \pm 11,5$	$130,9 \pm 33,3$	$81,1 \pm 23,4$	$36,2 \pm 19,5$	4	8~12
Флувастатин	40	$63,0 \pm 10,0$	$144,9 \pm 31,5$	$98,1 \pm 12,7$	32,3	60	12
Симвастатин	90	$57,9 \pm 0,1$	$136,6 \pm 5,3$	$81,2 \pm 3,5$	$39,9 \pm 6,1$	$28,9 \pm 10,0$	$17,8 \pm 6,5$
Правастатин	319	$58,2 \pm 3,2$	$146,8 \pm 7,4$	$108,9 \pm 2,9$	$24,6 \pm 2,6$	$34,8 \pm 9,9$	$15,4 \pm 5,0$

29 вересня — Всесвітній день серця

Здорове серце – запорука довголіття і міцного здоров'я



Всесвітній день серця (World Heart Day), що відзначається щороку 29 вересня, вперше був організований у 1999 році за ініціативою Всесвітньої федерації серця. Згодом цю акцію підтримали Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) і ЮНЕСКО, оскільки саме серцево-судинні захворювання є найбільш поширеною причиною смерті у світовій популяції.

29 вересня проходить під девізом «Серце – для життя!», і, щоб привернути увагу до проблем захворювання серця, медичні та громадські асоціації проводять у цей день заходи, спрямовані на підвищення рівня обізнаності населення щодо профілактики серцево-судинних хвороб. Цій даті ми присвятили інтерв'ю з відомими українськими вченими-кардіологами.

Директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, Президент Асоціації кардіологів України, доктор медичних наук, професор Володимир Миколайович Коваленко:



День серця в цьому році набуває для нас особливого значення, адже 2016 рік Асоціація кардіологів України і Асоціація серцево-судинних хірургів України оголосили Роком серця в Україні. Цю ініціативу схвалили Адміністрація Президента України, Кабінет Міністрів, Верховна Рада, Міністерство охорони здоров'я України. Ми скористалися

цією нагодою, щоб привернути увагу до проблем, що пов'язані з високим рівнем серцево-судинної смертності в Україні. Наприклад, розроблено і підготовлено для затвердження Кабінетом Міністрів Національну п'ятирічну програму щодо профілактики та лікування серцево-судинних захворювань на 2017-2021 рр., яка передбачає стратегічні напрями боротьби із серцево-судинними захворюваннями, зниження смертності, покращення якості життя кардіологічних пацієнтів, збільшення трудового потенціалу нашого населення.

У рамках Року серця відбудеться і XVII Національний конгрес кардіологів України, який цього року є особливим, оскільки ми святкуємо 80-річчя створення Інституту кардіології ім. М.Д. Стражеска і 140-річчя від дня народження засновника закладу – академіка Миколи Дмитровича Стражеска.

У Конгресі візьмуть участь понад 3 тис. делегатів із різних областей нашої країни, українські вчені та експерти з-за кордону. Теми наукових засідань форуму охоплюють основні напрями кардіології, які стосуються найбільш поширених захворювань серцево-судинної системи. Крім того, в рамках Конгресу розглядатимуться фундаментальні проблеми кардіології, організаційно-методичні питання, які сприятимуть забезпеченню спадкоємності в наданні кардіологічної допомоги – від лікаря первинної ланки до високоспеціалізованих центрів.

Ми запрошуємо взяти участь у Конгресі всіх спеціалістів, які мають стосунок до забезпечення етапності ведення кардіологічних пацієнтів. Слід зауважити, що Конгрес проходитиме в тісній співпраці з нашими колегами – кардіохірургами, і саме вирішення питань високоспеціалізованої допомоги (лікування клапанних вад серця, порушень ритму серця, гострого коронарного синдрому та ін.) дозволить довести до сучасного рівня увесь цикл високоспеціалізованої медичної допомоги при серцево-судинних захворюваннях.

Крім того, Конгрес передбачає проведення майстер-класів, під час яких буде продемонстровано, як уже

сьогодні можна імплементувати в реальну клінічну практику останні досягнення світової кардіології.

Хочу додати, що на Конгресі будуть розглядатися питання щодо реформування системи допомоги кардіологічним хворим в Україні, а також щодо забезпечення співпраці державних органів охорони здоров'я з Асоціацією кардіологів України, Асоціацією серцево-судинних хірургів і профільними асоціаціями, які очолюють керівники відділів нашого Інституту.

Асоціація кардіологів України і ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України щороку у Всесвітній день серця беруть участь в організації заходів, які спрямовані на підвищення рівня відповідальності українців щодо власного здоров'я, на ознайомлення людей з такими питаннями, як профілактика серцево-судинних захворювань, боротьба з факторами ризику, прихильність до лікування тощо. Цього року на базі нашої консультативної поліклініки 29 вересня працюватимуть фахівці, які будуть консультувати всіх бажаючих за всіма напрямками кардіології. Усі, хто турбується про своє здоров'я, зможуть виміряти артеріальний тиск, визначити рівень холестерину, виконати електрокардіографію та інші дослідження, які дозволять оцінити серцево-судинний ризик. До заходу залучаються провідні співробітники Інституту, і ми сподіваємося, що це стане наступним поштовхом у боротьбі із серцево-судинними захворюваннями і сприятиме об'єднанню спеціалістів і громадськості для досягнення головної мети – зменшення смертності від серцево-судинної патології і зростання тривалості життя нашого населення.

Член-кореспондент НАМН України, Президент Асоціації з невідкладної кардіології України, керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, доктор медичних наук, професор Олександр Миколайович Пархоменко:



Щодня в нашому відділенні ми лікуємо «розбиті» серця, і кожного дня замислюємося про те, що, рятуючи чийсь життя, ми не встигаємо допомогти іншим людям. Велика кількість хворих з інфарктом міокарда помирають до того, як отримують медичну допомогу. Тому сьогодні всі ми – і вчені, і практичні лікарі – повинні зробити все для того, щоб якомога більша кількість людей знали про симптоми гострого коронарного синдрому. Організатори від системи охорони здоров'я повинні докласти максимум зусиль для вдосконалення системи невідкладної допомоги кардіологічним пацієнтам у гострих станах.

Проте не все залежить від медицини, хоча її можливості сьогодні дуже великі. Всесвітній день серця – привід замислитися не тільки про медичні аспекти серцево-судинної захворюваності. Адже здоров'я наших сердець багато в чому залежить від нашого оточення, нашого ставлення до інших людей – родичів, колег, конкурентів. Як часто серця людей «розбиваються» внаслідок відсутності терпимості, ширості, вміння прислуховуватися один до одного! Коли щодня бачиш пацієнтів на межі життя і смерті, особливо досить молодих, не можна не думати про те, що вони заплатили занадто високу ціну за досягнення якихось «великих» цілей... На жаль, у своєму прагненні все встигнути, тримати під контролем і всім довести свою правоту людина забуває про найважливіше – турботу про своє здоров'я, про отримання «порцій» позитивних емоцій, гарного настрою, любові...

Всесвітній день серця – ще одна нагода для кожної людини замислитися: чи варто «згоріти» на півдорозі, не встигнувши віддати тепло своїм близьким, допомогти тим, хто потребував допомоги? На мій погляд, лікарі повинні нагадувати про це своїм пацієнтам, навчати їх, як зберегти своє серце, своє здоров'я і життя. Отже, лікування сердець – це не тільки призначення ліків, це зміна способу життя і, бажано, – зміна ставлення до самого життя.

Президент Української Асоціації фахівців з серцевої недостатності, керівник відділу серцевої недостатності ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, доктор медичних наук, професор Леонід Георгійович Воронков:



Всесвітній день серця – це можливість нагадати суспільству і державі не тільки про важливість профілактики серцево-судинних захворювань і підвищення рівня допомоги пацієнтам з гострими станами, а й про те, що багато тяжких кардіологічних хворих уже сьогодні потребують допомоги. До таких хворих належать пацієнти з хронічною серцевою недостатністю (ХСН). До речі, під час XVII Національного конгресу кардіологів України заплановано обговорити, окрім питань фармакотерапії, апаратних і хірургічних методів лікування ХСН, проблему їх належного медикаментозного забезпечення. На думку наших колег – фахівців із терапії і кардіології, ці хворі мають бути забезпечені базовими препаратами, застосування яких сприяє збільшенню тривалості

та покращенню якості життя. Актуальність цього питання визначається в тому числі тим, що хворі з ХСН, як правило, мають стійку втрату працездатності. Професіонали в галузі кардіології дуже сподіваються на посилення підтримки з боку держави галузі загалом і кардіологічних пацієнтів зокрема та із звичним оптимізмом дивляються в майбутнє.

Попри складну соціально-політичну ситуацію в нашій державі, ми продовжуємо подальший розвиток української кардіології. Підбиття підсумків у сфері української кардіологічної науки і практичної кардіології відбудеться під час XVII Національного конгресу кардіологів України, програма якого є не тільки корисною, а й насправді захоплюючою для справжніх професіоналів. Я гадаю, що учасники та гості форуму переконуються в тому, що сьогодні нам є чим пишатися, адже наші досягнення високо оцінюють і закордонні колеги, які щороку беруть участь у Конгресі.

Я відчуваю професійну гордість за те, що організатором цього визначного науково-практичного форуму є ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, у якому пройшло майже все моє професійне життя. Інститут завжди був і залишається флагманом вітчизняної кардіології, який сприяє формуванню авторитету української кардіологічної школи в усьому світі. Сьогодні наше головне завдання – забезпечити ще більш активне впровадження досягнень доказової медицини, світових і національних стандартів лікування кардіологічних пацієнтів у повсякденну практику, і наша участь у заходах, присвячених Всесвітньому дню серця, – це лише один із кроків у цьому напрямку.

Актуальные вопросы кардиологии и кардиохирургии

Продолжение. Начало на стр. 3.

Доктор медицинских наук, профессор Ирина Алексеевна Дударь (ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины») посвятила свое выступление проблемам, связанным с лечением и профилактикой ХБП:



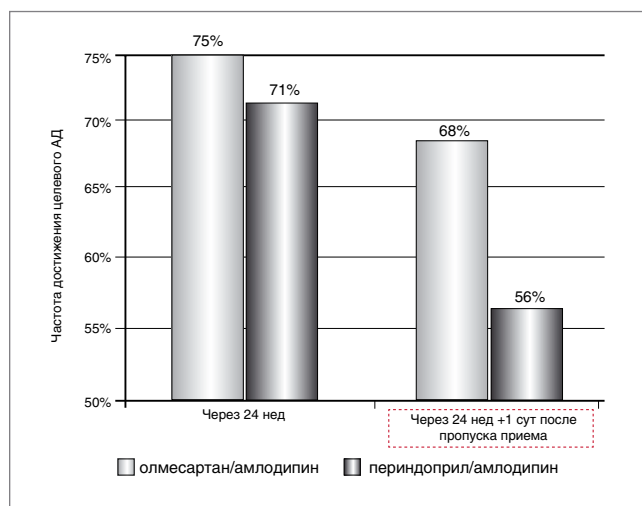
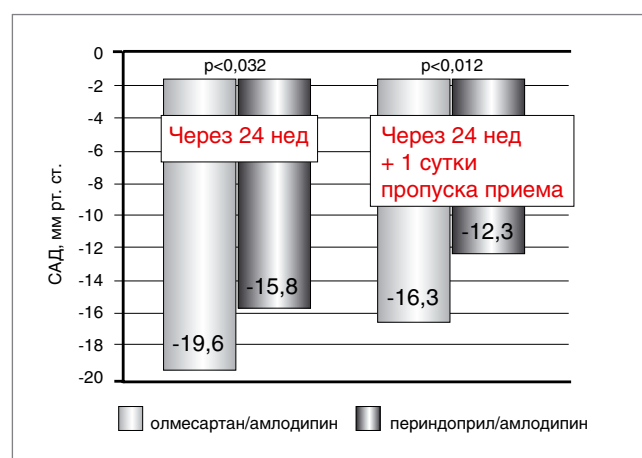
— ХБП широко распространена во всем мире (8–16%, по данным разных авторов) и все чаще развивается у лиц молодого возраста, приводя к ранней инвалидизации и создавая дополнительное финансовое бремя для экономики всех стран. Затраты, связанные с потерей трудоспособности и высокой смертностью среди пациентов с ХБП, а также с проведением диализного лечения у больных с терминальной стадией почечной недостаточности, ощутимы даже для стран с высокоразвитой экономикой. Проблемы, связанные с ХБП, волнуют сегодня не только нефрологов, но и кардиологов. Нарушение функции почек рассматривается в настоящее время как один из значимых факторов сердечно-сосудистого (СС) риска, и появившийся несколько лет назад термин «кардиоренальный континуум» уже стал привычным для врачей. По мере прогрессирования ХБП и перехода от микроальбуминурии (МА) к протеинурии увеличивается и риск развития СС-заболеваний, которые являются самой частой причиной смерти пациентов, не доживших до терминальной стадии заболевания. По данным пятилетнего наблюдения Keith и соавт. (2004), только 1,3% пациентов с ХБП 3 стадии доживают до того момента, когда им показана заместительная терапия, при этом в 24% случаев смерть наступает от СС-причин. Таким образом, высокий СС-риск на фоне ХБП — еще одна причина актуализации вопроса эффективной профилактики прогрессирования этого заболевания и создания в нефрологии нового направления, получившего название ренопротекторной терапии. Наиболее значимыми факторами риска развития и прогрессирования ХБП являются СД и артериальная гипертензия (АГ). Очевидно, что эффективность профилактики прогрессирования ХБП во многом зависит от того, насколько рано пациентам с СД и АГ назначается терапия, благоприятно влияющая на функцию почек. Соответственно, своевременное выявление у этих больных альбуминурии любой степени выраженности — важный момент, который, к сожалению, часто остается вне поля зрения врачей, особенно при бессимптомном или малосимптомном течении ХБП. С другой стороны, у пациентов с уже установленной ХБП необходимо контролировать уровень АД и добиваться его снижения и удержания на уровне целевых значений $\leq 130/80$ мм рт. ст.

Обязательным компонентом лечения пациентов с ХБП являются блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) — ИАПФ и БРА, которые следует применять уже на начальных стадиях развития заболевания, что отражено в современных международных рекомендациях по лечению АГ, СД и ХБП. Назначение блокаторов РАС при ХБП — патогенетически обоснованное лечение, главной целью которого является воздействие на механизмы прогрессирования поражения почек. Речь идет прежде всего об эффективной блокаде ангиотензина II: известно, что активация этого гормона, помимо множества других неблагоприятных эффектов, вызывает спазм отводящих почечных артериол, что приводит к повышению внутриклубочкового давления, гиперфильтрации белка и, как следствие, — нарастанию протеинурии. При наличии СД ситуация усугубляется потерей тонуса приводящих артериол вследствие длительной гипергликемии, и тогда внутриклубочковая гипертензия достигает максимальных значений, а патология почек прогрессирует еще более стремительно даже при отсутствии системной гипертензии. Доказано, что выраженная и длительная протеинурия оказывает токсическое действие на эпителий почечных канальцев, вызывает ремоделирование интерстиция и воспалительную реакцию. Блокада ангиотензина II способствует устранению спазма отводящих артериол, уменьшает внутриклубочковую гипертензию, тормозит развитие склероза почечных клубочков и интерстиция.

При выборе блокатора РАС для лечения пациентов с ХБП следует учитывать, что БРА могут более эффективно блокировать тканевую РАС и, соответственно, обеспечивать более полную блокаду локального (почечного) ангиотензина II. Кроме того, у пациентов с высоким уровнем креатинина и низкими значениями скорости клубочковой фильтрации (СКФ) необходимо принимать во внимание тот факт, что многие ИАПФ имеют преимущественно почечный путь выведения, тогда как у большинства представителей группы БРА основной путь выведения — через печень. Немаловажным преимуществом БРА является и лучшая переносимость, что обуславливает более высокую приверженность пациентов

к лечению и снижает риск самостоятельной отмены приема препаратов. В частности, в крупном метаанализе (общее количество пациентов почти 110 тыс.) показано, что 29% больных самостоятельно прекращают антигипертензивную терапию уже в первый год, а наибольшая длительность приема препаратов наблюдается при назначении БРА (Т.А. Burke et al., 2006).

Из представителей группы БРА особое внимание привлекают представители последнего поколения, к которым относится олмесартан — препарат, который продемонстрировал превосходство в отношении выраженности антигипертензивного эффекта даже по сравнению с валсартаном и телмисартаном (Fabia et al., 2007). Более того, для олмесартана зарегистрирована самая низкая частота отказов пациентов от лечения (Mancia et al., 2011). В недавнем исследовании J. Redon и соавт. (2016) показано, что олмесартан превосходит широко применяемый ИАПФ периндоприл по степени снижения систолического АД (САД) и частоте достижения целевого АД у пациентов с СД 2 типа (рис. 2, 3), у которых, как и у пациентов с ХБП, чрезвычайно трудно достичь необходимого антигипертензивного эффекта. Важно, что в этом исследовании преимущество олмесартана сохранялось как через 24 недели лечения, так и после пропуска приема препаратов (1 сут).



На протяжении последних лет опубликованы данные рандомизированных контролируемых исследований, подтверждающие нефропротекторные свойства БРА, которые максимально выражены у больных СД с диабетической нефропатией.

Нефропротекторный эффект олмесартана у пациентов с СД 2 типа был продемонстрирован в масштабном плацебо-контролируемом исследовании ROADMAP (2011), которое включало 4447 больных с СД 2 типа без МА (длительность СД — приблизительно 6 лет, средний уровень СКФ — 85 мл/мин). Первичной конечной точкой исследования было время до первого появления МА. В процессе наблюдения, которое продолжалось до 4 лет, было показано, что олмесартан достоверно снижает частоту развития МА на 23% по сравнению с плацебо, и данный эффект не зависит от степени снижения АД. Среднее время до появления МА у пациентов в группе олмесартана составило 722 дня (против 576 дней в группе плацебо).

В более позднем исследовании, проведенном Н. Daikuhara (2014), показано, что перевод пациентов с АГ и СД 2 типа с кандесартана или телмисартана на олмесартан сопровождается уменьшением показателя альбуминурии, нормализованной по креатинину (соотношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи) (рис. 4, 5). Олмесартан также доказал преимущество в обеспечении ренопротекторного эффекта по сравнению

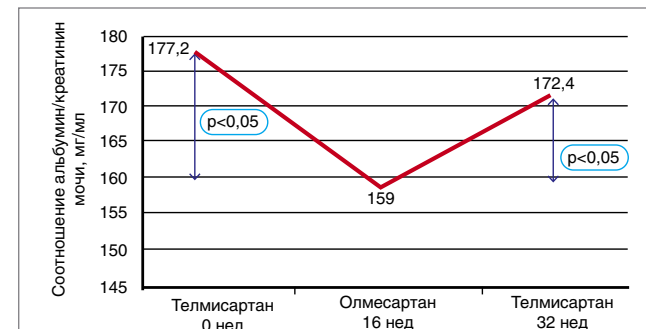
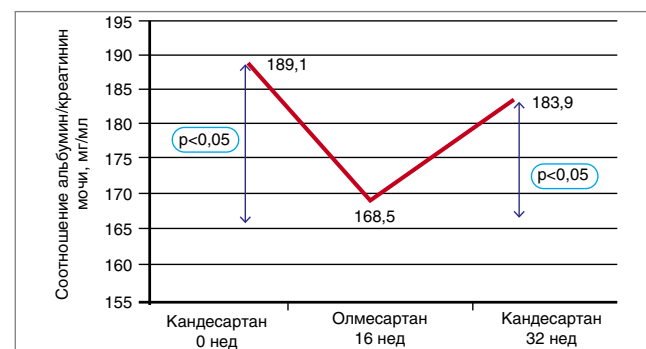


Рис. 5. Динамика альбуминурии при переходе с телмисартана на олмесартан у пациентов с АГ и СД 2 типа

с другими БРА у пациентов с ХБП недиабетической этиологии и сопутствующей АГ. Так, в исследовании Takashi Ono и соавт. (2013) на фоне приема олмесартана наблюдалось более выраженное снижение систолического АД и протеинурии по сравнению с лосартаном, кандесартаном и валсартаном уже с первого месяца лечения. В настоящее время большое внимание уделяется изучению механизмов, с помощью которых антигипертензивные препараты оказывают важные протекторные эффекты, не зависящие от снижения АД. В этом отношении особый интерес представляют экспериментальные данные, свидетельствующие о способности олмесартана выраженно снижать уровни маркеров неспецифического воспаления; в частности IL-1 β и наиболее значимого цитокина при ХБП — TNF- α (R.F. de Araujo et al., 2014). Иммуновоспалительные реакции, опосредованные этими цитокинами, наблюдаются не только при ХБП, но и при ХСН (L.G. Bongartz, 2005; S.D. Anker, 2004) и являются одной из причин ухудшения прогноза у пациентов с этими заболеваниями.

Учитывая, что для пациентов с ХБП характерен высокий СС-риск, нельзя не принимать во внимание и данные Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) 2012 г., согласно которым олмесартан снижает такие важные показатели, как частота развития инфаркта миокарда, инсульта и уровень смертности у пациентов с АГ. Более того, в пятилетнем исследовании, проведенном в Тайване, показаны преимущества олмесартана в снижении риска общей смерти по сравнению с кандесартаном, ирбесартаном и валсартаном (J. Hypertension, 2014).

Следует отметить, что у пациентов с нарушенной функцией почек достижение целевого уровня АД — непростая задача, решение которой требует назначения не менее двух, а иногда — трех и даже четырех антигипертензивных средств. Одной из широко используемых у пациентов с АГ и ХБП антигипертензивных комбинаций является комбинация блокатора РАС и тиазидного (или тиазидоподобного) диуретика. Сочетание представителей этих групп позволяет, с одной стороны, усилить антигипертензивный эффект терапии, с другой — устранить отеки, возникающие на фоне ХБП. С этой точки зрения важно, что олмесартан можно назначать в составе фиксированной комбинации с гидрохлортиазидом (ГХТЗ), причем данная комбинация выпускается с различными дозировками олмесартана и ГХТЗ (20/12,5 мг; 20/25 мг соответственно). Преимущества сочетанного применения олмесартана с ГХТЗ перед комбинацией лосартан/ГХТЗ были продемонстрированы в исследовании Rump и соавт. (2006). Авторы исследования сделали вывод о более выраженном снижении и большей частоте достижения целевых значений АД у пациентов, принимавших комбинацию олмесартан/ГХТЗ (доза ГХТЗ составляла 12,5 мг) по сравнению с комбинацией лосартан/ГХТЗ.

Таким образом, согласно данным современных исследований эффективная ренопротекция может дифференцировать течение ХБП и замедлить прогрессирование этого заболевания. У пациентов, нуждающихся в эффективной ренопротекции, — с ХБП, АГ, СД, диабетической нефропатией — олмесартан можно рассматривать в качестве оптимальной терапии для профилактики и снижения выраженности поражения почек, эффективного контроля АД и воздействия на дополнительные механизмы прогрессирования кардиоренального континуума.

Подготовила Наталья Очеретяная



З М І С Т

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ	
Актуальные вопросы кардиологии и кардиохирургии	
О.И. Жаринов, И.А. Дударь.	3, 8
VII Международный Кардиосаммит в Украине: в фокусе профилактика инсульта	
М.А. Трещинская, И.Г. Березняков	14
Серцево-судинні захворювання у хворих на псоріатичний артрит: сучасні напрями профілактики та лікування	
Л.В. Хіміон, О.А. Пюра	60-62
КАРДІОЛОГІЯ	
Систематическое исследование влияния снижения содержания холестерина липопротеинов низкой плотности на регресс атеросклеротических бляшек коронарных артерий методом внутрисосудистой ультразвуковой диагностики	
Wen-Qian Gao, Quan-Zhou Feng, Yu-Feng Li, и др.	5-6
29 вересня – Всесвітній день серця	
В.М. Коваленко, О.М. Пархоменко, Л.Г. Воронков	7
Выбор антикоагулянта для длительной профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий и коморбидностью	
О.С. Сычев	12
Лікування і профілактика тромбозів: як не поповнити статистику кровотеч?	
О.М. Пархоменко, В.Й. Цілуйко	16-17
Чем еще мы можем улучшить прогноз пациентов после инвазивной реваскуляризации миокарда?	
Е.А. Коваль	18
Профилактика и лечение кровотечений на фоне антитромботической терапии	
В.Ю. Жаринова	20-22
Длительный контроль артериальной гипертензии с помощью фиксированной комбинации гипотензивных средств с точки зрения органопroteкции и комплайенса	
Н.Н. Перепелюк	23
Коррекция железодефицитных состояний как актуальное направление в лечении хронической сердечной недостаточности	
Л.Г. Воронков	25-26
Врожденные пороки сердца у взрослых. Синдром Эйзенменгера	
Л.Ф. Коноплева	27-29
Повышение эффективности контроля АД в клинической практике: все ли возможности мы используем?	
В.И. Целуйко	31-32

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 ранолазин 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 Іа (наприклад, хінідин) або класу ІІІ (наприклад, дофетилід, соталол), крім аміодарону.
Побічні реакції.
Нечасті: анорексія, зниження апетиту, дегідратація, тривого, безсоння, сплутаність свідомості, галюцинації, запаморочення, головний біль.
Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.
Інгібітори СYP3A4 та Р-рр.
Ранолазин є субстратом СYP3A4, тому інгібітори СYP3A4 підвищують концентрацію ранолазину в плазмі крові. Можливо, буде необхідно знизити дозу препарату.
Ранолазин є субстратом Р-рр. Інгібітори Р-рр (наприклад, циклоспорин, верапаміл) підвищують концентрацію ранолазину в плазмі крові. Можливо, буде необхідно знизити дозу 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.
Р.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.

Передплатити журнал «СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ»

можна у будь-якому відділенні «Укрпошти»
за передплатним каталогом у розділі
«Охорона здоров'я. Медицина»,
а також у редакції «Видавничого дому
«Здоров'я України» (тел. (044) 364-40-28)

передплатний індекс – 49291

Лечение остеоартроза: что обеспечивает эффективность?

По материалам Научно-практической конференции «Междисциплинарные проблемы ревматологии» (18 мая, г. Киев)

Алгоритмы принятия решений, основанные на доказательствах эффективности и безопасности тех или иных методов диагностики и лечения, давно стали удобным инструментом в клинической практике и используются врачами разных специальностей.

Доктор медицинских наук, профессор Андрей Михайлович Гнилорыбов (ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины») напомнил клиницистам алгоритм лечения остеоартроза (ОА) коленных суставов Европейского общества клиницистов и экономических аспектов остеопороза и остеоартроза, а также прокомментировал роль хондропротекторной терапии и немедикаментозных методов лечения.



Рекомендации по ведению пациентов с ОА в разное время были предложены рядом ревматологических обществ: Европейской противоревматической лигой (EULAR, 2003), Американской коллегией ревматологов (ACR, 2012), Американской коллегией хирургов-ортопедов (AAOS, 2013), Международным обществом изучения ОА (OARSI, 2014). В большинстве из них 80-90% внимания уделено немедикаментозным подходам (информирование пациентов, обучение самопомощи,

контроль массы тела, физические упражнения, ортопедическая коррекция, физиотерапия, вспомогательные устройства и др.), и только 10-15% рекомендаций касаются лекарственной терапии ОА. Еще меньше внимания уделено хирургическому лечению, которое считается последним этапом помощи в борьбе за качество жизни больных.

К сожалению, перечисленные рекомендации экспертных обществ имеют недостаточную связь между обозначенными в них методами и реальной клинической практикой, поскольку не указывается последовательность и приоритетность их применения. Поэтому экспертами Европейского общества клиницистов и экономических аспектов остеопороза и остеоартроза (ESCEO) были разработаны и изданы в 2014 году алгоритмы ведения пациентов с ОА коленных суставов, максимально приближенные к неудовлетворенным потребностям повседневной практики. Этот пошаговый алгоритм дает четкое представление о том, в какой последовательности наиболее рационально применять медикаментозные и немедикаментозные методы лечения у пациентов с ОА в зависимости от выраженности симптомов и функциональных нарушений (рис.).

В основу алгоритма положены базовые принципы, которые рекомендуется применять у всех без исключения пациентов с коленным ОА:

- информирование и обучение;
- снижение массы тела при избыточном весе;
- программа физических упражнений (аэробных, силовых).

На первом шаге терапии рекомендуется применение различных методов физиотерапии, ортопедической коррекции,

вспомогательных приспособлений для ходьбы. При наличии симптомов в качестве базисной терапии рекомендуется начинать прием симптоматических препаратов медленного действия (СПМД), называемых также хондропротекторами, а именно — рецептурных препаратов глюкозамина сульфата и/или хондроитина сульфата. СПМД можно комбинировать с приемом парацетамола в качестве болеутоляющего средства по требованию. Во многих странах парацетамол остается анальгетиком первой линии, хотя при лечении ОА его эффективность незначительна.

На втором шаге алгоритма при недостаточном эффекте действий первого шага предлагается усиливать симптоматическую терапию назначением пероральных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) для курсового приема. Главным критерием выбора препарата является селективность в отношении изоферментов циклооксигеназы, которая определяет профиль побочных эффектов. Рекомендации по выбору НПВП в зависимости от преобладающих для каждого пациента рисков (сердечно-сосудистого или риска поражения желудочно-кишечного тракта) также интегрированы в алгоритм ESCEO (см. рис.).

Если симптомы сохраняются или усиливаются на фоне системной терапии НПВП, на втором шаге рекомендуются внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты и кортикостероидов.

Третий шаг алгоритма — это последняя попытка медикаментозной терапии боли перед направлением пациента на хирургический этап, который является четвертым шагом в алгоритме лечения ОА. С этой целью могут быть назначены опиатные анальгетики для кратковременного приема и антидепрессанты с эффектом подавления центральных механизмов восприятия боли (дулоксетин).

Для врачей терапевтического профиля особый интерес представляют первые шаги в алгоритме ESCEO, которые дают возможность повлиять на течение ОА, замедлить разрушение хряща и отсрочить хирургическое вмешательство путем оптимальной комбинации методов физиотерапии, лечебной физкультуры и медикаментозной терапии с применением СПМД.

Что касается выбора СПМД, то не все препараты этого класса имеют убедительную доказательную базу. Исследования высокого методологического качества подтвердили биологические эффекты и клиническую эффективность патентированного кристаллического глюкозамина сульфата (КГС) — препарата ДОНА (Роттафарм/Меда). В отличие от глюкозамина гидрохлорида, а также большинства препаратов и пищевых добавок глюкозамина сульфата КГС характеризуется высокой стабильностью молекулы. Биодоступность глюкозамина играет решающую роль в реализации его лечебных эффектов при ОА. Только КГС создает терапевтическую концентрацию глюкозамина в хрящевой ткани суставов при пероральном приеме

в дозе 1500 мг 1 раз в сутки и имеет достаточно длительный период полувыведения — 15 ч (S. Persiani et al., 2005). Эквивалентная доза глюкозамина гидрохлорида имеет период полувыведения около 2,5 ч, а концентрация в синовиальной жидкости не изучалась.

Следует отметить, что в алгоритме выбора терапии ESCEO именно КГС рекомендуется в качестве лечения первой линии уже с первого шага ведения пациентов с коленным ОА. В этом году издан дополнительный консенсус экспертов ESCEO по применению препаратов глюкозамина сульфата в терапии ОА (E.J. Kucharz et al., 2016). В этом обзоре подробно разъясняется, почему именно патентированный КГС выделен среди других молекул глюкозамина и обеспечивает максимальную клиническую пользу. Только для КГС подтверждены высокая биодоступность и способность поддерживать концентрацию в плазме крови около 10 мкмоль. В экспериментальных исследованиях было показано, что такая концентрация необходима для ингибирования интерлейкин-1-индуцированной экспрессии генов, которые вовлечены в процессы воспаления суставов и деградации тканей.

Анализ результатов клинических исследований показал, что только терапия с применением КГС обеспечивает достоверный эффект в отношении коленной боли, и что размер этого эффекта выше, чем при использовании парацетамола, и сопоставим с таковым НПВП.

Кроме того, получены доказательства болезнью-модифицирующего эффекта КГС при длительном приеме. Это означает, что терапия препаратом ДОНА ассоциируется с меньшей потребностью в хирургическом лечении ОА — полном эндопротезировании коленных суставов.

Таким образом, КГС в лечении пациентов с коленным ОА обеспечивает противоболевой эффект и противостоит процессам разрушения сустава в долгосрочной перспективе.

Лечение препаратом ДОНА рекомендуется начинать с инъекций по 4 мл (2 ампулы) через день в течение первой недели. На это рассчитана одна упаковка препарата — 6 ампул КГС в комплекте с 6 ампулами растворителя. Затем назначается курс пероральной терапии: по 1 саше (1500 мг глюкозамина сульфата) каждый день в течение 3 мес. Курсы рекомендуется повторять 2 раза в год.

Пациенты с ОА, как правило, пожилого возраста с отягощенным сопутствующими заболеваниями анамнезом, поэтому для повседневной практики актуальными являются вопросы безопасности базисной терапии ОА на фоне сердечно-сосудистых и других распространенных заболеваний. Специальный анализ двух длительных (6 мес и 3 года) клинических исследований с участием в общей сложности 428 пациентов не выявил влияния терапии КГС на артериальное давление, уровень липидов и глюкозы крови, в том числе при исходно повышенных показателях (R. Palma Dos Reis et al., 2011), что подтверждает возможность безопасного применения КГС у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, дислипидемией и сахарным диабетом.

Докладчик представил недавно опубликованные результаты исследования PROOF (PREvention of knee Osteoarthritis in Overweight Females), в котором изучались эффекты КГС в качестве средства первичной профилактики коленного ОА. На базе медицинского центра Эрасмуса (Роттердам, Нидерланды) в исследование включали женщин в возрасте 50-60 лет с избыточной массой тела, но без признаков патологии суставов на момент начала терапии. Были сформированы 4 группы по 100 участниц в каждой: 1) диета + физические упражнения + плацебо; 2) контроль + плацебо; 3) диета + физические упражнения + глюкозамина сульфат по 1500 мг/сут; 4) контроль + глюкозамина сульфат по 1500 мг/сут. За 2,5 года наблюдения на фоне приема КГС в сочетании с модификацией образа жизни или без отмечалась достоверно меньшая частота развития ОА: 5,6 против 12,6% в группах без глюкозамина ($p=0,026$). Результаты исследования подтверждают, что КГС может предотвращать развитие новых случаев ОА у лиц с predisposing факторами.

Докладчик также напомнил о важной роли немедикаментозных методов терапии ОА, которые должны быть направлены на увеличение силы мышц, окружающих коленный сустав, снижение нагрузки на суставы и профилактику их повреждения вследствие неправильных двигательных стереотипов. Физические упражнения, физиотерапия, тейпирование суставов, ношение специальных наколенников, амортизирующих стелек для обуви способствуют уменьшению боли, улучшению функции суставов и повышению качества жизни пациентов. Эксперты едины во мнении, что лекарственная терапия боли намного эффективнее в сочетании с нефармакологическими методами.

ОА — это междисциплинарная проблема, которая требует мотивированного участия пациента и совместных усилий команды специалистов для улучшения долгосрочных исходов. Завершая лекцию, профессор А.М. Гнилорыбов назвал условия успешного лечения ОА:

- регулярная коммуникация пациента с медицинскими работниками;
- акцент на нефармакологические методы лечения;
- базисная фармакотерапия патентированными рецептурными симптоматическими препаратами медленного действия;
- участие специалистов-ортопедов.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

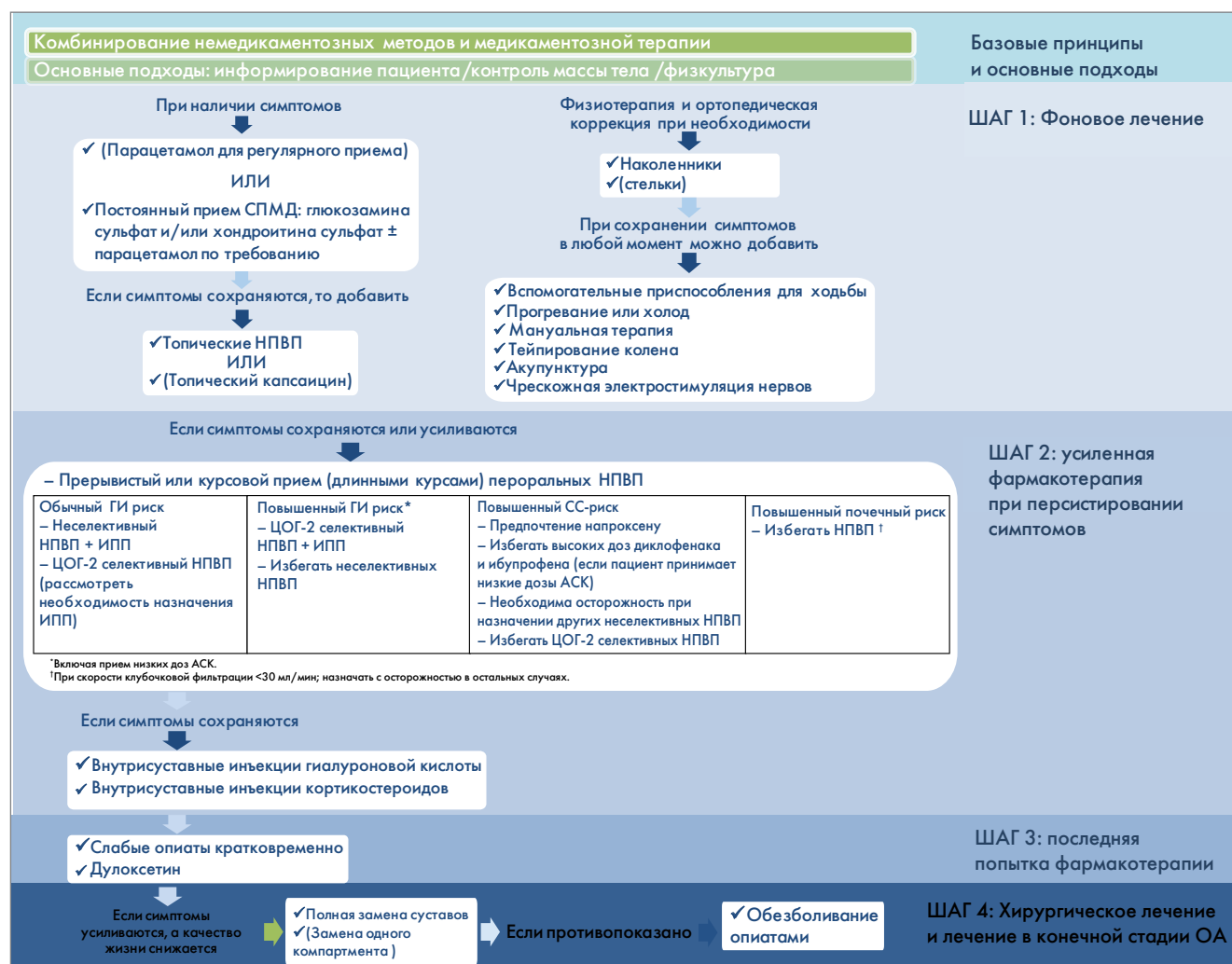


Рис. Алгоритм ESCEO для выбора терапии коленного ОА

З М І С Т

РЕВМАТОЛОГІЯ	
Лечение остеоартроза: что обеспечивает эффективность?	10
Новости Конгресса Европейской противоревматической лиги EULAR’2016 в Лондоне (8-11 июня 2016 года)	
И.Ю. Головач	54-58
КАРДИОХІРУРГІЯ	
Перша імплантација штучного серця в Україні	59
Б.М. Тодуров, К. Шмідт, І.М. Кузьмич	
КАРДІОЛОГІЯ	
Диуретик для пациента с ХСН: выбор оптимального	33
Старые проблемы и новые технологии в лечении с ишемической кардиомиопатией	
Б.М. Тодуров, А.В. Хохлов, О.В. Зеленчук и др.	34-35
Европейский спиронолактон делает доступнее прогноз-модифицирующую терапию для украинских пациентов с ХСН	
	37
Ацетилсалициловая кислота в первичной профилактике: мировые тенденции и новые практические подходы	
	38-39
Милдронат®: лечение кардионеврологической патологии в условиях ишемии и гипоксии. Факты доказательной медицины	
В.Я. Дзерве	40-43
Неотложные сердечно-сосудистые состояния: мультидисциплинарный подход	
А.Н. Пархоменко, Г.В. Дзяк, Я.М. Лутай и др.	45-49
Результаты исследования эффективности и переносимости препарата Тиворель® в комплексном лечении пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией	
И.П. Вакалюк	50-52
Профилактика сердечно-сосудистых событий: место гиполипидемической и цитопротекторной терапии	
Ю.С. Рудык	63, 65
Доступность кардиометаболической терапии как фактор успеха в контроле над стенокардией	
	67
Лабораторная диагностика заболеваний соединительной ткани в первичной практике: алгоритм клиники Мейо	
	68



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}

Просте та зручне дозування 1 раз на добу з високим рівнем прихильності пацієнтів^{1,3}

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, вкрита плівковою оболонкою, містить 15 мг ривароксабану; 1 таблетка, вкрита 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 одним 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 активна кровотеча. Ушкодження або стани, що супроводжуються значним ризиком розвитку кровотеч, до яких належать наявні на даний час або нещодавно діагновані виразки шлунково-кишкового тракту, зльовісні пухлини з високим ризиком кровотеч, нещодавно перенесена травма головного або спинного мозку, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному, спинному мозку або очях, нещодавній внутрішньочерепний крововилив, варикозне розширення вен стравоходу (виявлене чи підозрюване), артеріовенозні мальформації, аневризми судин або значні за розміром внутрішньосудинні або внутрішньочерепральні судинні аномалії. Одночасне застосування з будь-якими іншими антикоагулянтами, зокрема з нефракціонованим гепарином, низькомолекулярними гепаринами (еноксапарин, далтепарин і т.д.), похідними гепарину (фондапаринукс і т.д.), пероральними антикоагулянтами (варфарин, аліскабан, дабігатран і т.д.), окрім специфічних обставин переходу на альтернативну антикоагулянтну терапію або коли нефракціонований гепарин призначається у дозах, необхідних для функціонування відкритого катетера центральної вен або артерії. Захворювання печінки, які асоціюються з коагулопатією та клінічно значущим 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 ≥1/100 до ≤1/10) – анемія (включаючи відповідні лабораторні параметри), запам'ятовування, головний біль, оніюй крововилив (включаючи крововилив у кон'юнктиву), артеріальна гіпотензія, гематома, носова кровотеча, кровоохаркання, кровотечі з ясен, шлунково-кишкові кровотечі (включаючи ректальну кровотечу), біль у шлунку, кишковий нудіт та жовті, диспепсія, нудота, запор, діарея, блювання, свербіж (включаючи нечасті випадки генералізованого свербіжу), висипання, екзіма, шкірний та підшкірний крововилив, біль у кінцівках, уrogenітальні кровотечі (включаючи гематурію і меноррагію), порушення функції нирок (включаючи підвищення рівня креатиніну в крові), підвищення рівня сечовини в крові, гарячка, периферичний набряк, загальне погіршення самопочуття та зниження активності (включаючи втомлюваність та астеною), підвищення рівня трансаміназ, постпроцедурна кровотеча (включаючи післяопераційну анемію та кровотечу з рани), 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. Відпущається за рецептом.

* Під виразом «докази та досвід» маються на увазі результати досліджень ROCKET AF та XANTUS.
† У дослідженні ROCKET AF для пацієнтів із помірно нирковою недостатністю середнього ступеня (КлКр 30-49 мл/хв) доза Ксарелто® становила 15 мг.

Література:
1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 856-865.
2. Tamayo et al. Bleeding in rivaroxaban users with AF. Clin. Cardiol. 38, 2, 63-68 (2015).
3. A. John Camm et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. European Heart Journal 2015, doi: 10.1093/eurheartj/ehv103.
4. Keith A.A. Fox. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. European Heart Journal (2011) 32, 2387-2394.

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 медичних наук України
Національна академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Українська асоціація боротьби з інсультом

10-12 листопада 2016 року

Академія Інсульту

НАУКОВО-ОСВІТНІЙ ФОРУМ

м. Київ
вул. Дорогожицька, 9
НМАПО імені П.Л. Шупика

Інформаційно-освітній форум для фахівців АКАДЕМІЯ ІНСУЛЬТУ – 2016

ПРОГРАМА ФОРУМУ

10 листопада

- Ініціатива **ANGELS** в Україні: Лікування інсульту в стаціонарі: ключові аспекти організації допомоги
- Засідання фахових Клубів: Клуб фахівців тромболізу Клуб фахівців нейрореабілітації
- Школа для лікарів загальної практики та сімейної медицини: Профілактика інсульту: клінічні настанови – 2016

11 листопада

- Проект ESO EAST: етапи реалізації проекту в Україні: Стандартизація надання медичної допомоги при інсульті. Спільне пленарне засідання Української асоціації боротьби з інсультом та Європейської інсультної організації (ESO)
- Школа об'єктивної неврології: Діагностичні шкали та доказові методи діагностики в інсультології
- Освітня програма для медичних сестер: Європейська школа медсестринства: стандарти та клінічні протоколи надання допомоги важкохворим пацієнтам

12 листопада

- Освітня програма «Інсульт для фахівців»: Мультидисциплінарна команда інсультного відділення: спільні зусилля задля кращого результату. Клінічний розбір пацієнтів. Генеральний медичний партнер проекту МЦ «Універсальна клініка «Оберіг»

Партнери:





Генеральний інформаційний партнер: **МОПІОН**

Інформаційні партнери: **ЧАСОПИС** **«Здоров'я України»** **Therapia** **МЕДІКІНТА** **СІМЕДІКІНТА** **АПТЕКА**

Координатор Проекту – Марина Віталіївна Гуляєва
тел./факс +38 (044) 558-16-82, моб. +38 (067) 465-56-61, mgulyayeva@gmail.com

Інформація щодо участі в форумі – на сайті **www.uabi.org.ua**

Здоров'я України

11

Выбор антикоагулянта для длительной профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий и коморбидностью

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

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из самых распространенных нарушений ритма. ФП является независимым фактором пятикратного увеличения риска возникновения ишемического инсульта по механизму кардиоартериальной тромбоэмболии. Большинству пациентов с ФП показана длительная антикоагулянтная терапия для профилактики ишемического инсульта. Однако в реалиях клинической практики пациенты с ФП, как правило, имеют сопутствующие заболевания, которые могут влиять и даже ограничивать выбор как антиаритмических препаратов, так и оральных антикоагулянтов.

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 в содержательной лекции осветил вопросы выбора терапии для пациентов с ФП и коморбидностью.



Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ФП (Paulus Kirchhof et al., 2016) у пациентов с клапанной ФП при наличии искусственных клапанов сердца или митрального стеноза средней и тяжелой степени тя-

жести единственным одобренным препаратом для профилактики инсульта является варфарин. Доказательства эффективности антитромботической монотерапии в предотвращении инсульта при ФП очень ограничены. Доказано, что лечение антагонистами витамина К является более эффективным в профилактике инсульта, систем- ной эмболии, инфаркта миокарда и сосудистой

смерти по сравнению с двойной антитромботической терапией (ацетилсалициловая кислота + клопидогрель).

Таким образом, антитромботическая терапия не может быть рекомендована для профилактики инсульта у пациентов с ФП.

У пациентов с ФП и риском развития инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 баллов препаратами выбора являются новые оральные антикоагулянты (НОАК) или варфарин. При сумме баллов 1 назначение оральных антикоагулянтов может быть рассмотрено (Paulus Kirchhof et al., 2016).

В Украине доступны три препарата класса НОАК: прямые ингибиторы фактора свертывания Ха – ривароксабан и апиксабан, а также прямой ингибитор тромбина – дабигатран.

В трех основных исследованиях НОАК для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП (ROCKET-AF, RE-LY, ARISTOTLE) препаратом сравнения служил варфарин, а в исследовании AVERROES апиксабан сравнивали с ацетилсалициловой кислотой. Ривароксабан, дабигатран и апиксабан не уступали варфарину по эффективности в предотвращении инсультов, но значительно реже вызывали опасные кровотечения,

в первую очередь – внутричерепные кровоизлияния и геморрагические инсульты (C.T. Ruff, 2014).

Кроме того, апиксабан в исследовании AVERROES продемонстрировал значительное превосходство над АСК в отношении снижения риска инсультов и тромбоэмболий (на 55%) без повышения риска больших кровотечений, в связи с чем исследование было досрочно остановлено.

Прямых сравнительных исследований НОАК не проводилось, поэтому мы не можем утверждать, что какой-либо препарат данного класса безопаснее или эффективнее остальных. Можно говорить только о тех преимуществах, которые были показаны для каждого из препаратов в исследованиях у определенных категорий пациентов.

Апиксабан в исследовании ARISTOTLE у пациентов с ФП продемонстрировал достоверные преимущества перед варфарином в снижении риска инсульта и системных эмболий на 21% ($p=0,01$), а также частоты крупных кровотечений на 31% ($p<0,001$). Кроме того, для апиксабана получены уникальные данные о снижении смертности от всех причин на 11% ($p=0,047$) (C.B. Granger et al., 2011).

Эти результаты очень важны, особенно учитывая, что участники исследования ARISTOTLE имели ряд сопутствующих заболеваний: инфаркт миокарда в анамнезе был у 14,5% больных группы апиксабана, перенесенный инсульт или системная эмболия – у 19,2%, сахарный диабет – у 25%, артериальная гипертензия – у 87%, сердечная недостаточность – у 35,5% пациентов.

Необходимо помнить, что НОАК – это разные молекулы с разными параметрами фармакокинетики. Существенные различия в путях метаболизма и выведения имеют значение при выборе антикоагулянта для пациентов с сопутствующими заболеваниями, нарушающими функцию почек или печени. Нарушенная функция почек способствует повышению концентрации антикоагулянта в плазме крови и, соответственно, повышает риск развития кровотечений. Дабигатран выводится из организма почками на 80%, ривароксабан – на 35%, апиксабан с показателем 27% характеризуется наименьшей зависимостью от почечного пути экскреции. У пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин нельзя применять дабигатран, а следует отдавать предпочтение препаратам с альтернативными путями выведения – ривароксабану и апиксабану. Благодаря нескольким путям метаболизма и элиминации (почками, с участием ферментов системы цитохрома CYP450 в печени, путем секреции в кишечник) апиксабан эффективно выводится из организма при нарушении одного из путей.

Целью субанализа исследования ARISTOTLE была оценка эффективности и безопасности апиксабана в сравнении с варфарином у пациентов с ФП в зависимости от функции почек. В исследование ARISTOTLE было включено 222 больных со сниженной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации ≤ 30 мл/мин). Из них у тех пациентов, у которых применяли апиксабан, по сравнению с принимавшими варфарин, риск возникновения инсульта и системных тромбоэмболий уменьшался на 71% (относительный риск 0,29; 95% доверительный интервал 0,08–1,07), а риск развития больших кровотечений – на 65% (ОР 0,35; 95% ДИ 0,14–0,86) (Hohnloser et al., 2012).

Снижение дозы апиксабана – с 5 мг до 2,5 мг два раза в сутки рекомендовано пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) и больным с уров-

нем сывороточного креатинина ≥ 133 мкмоль/л) в сочетании с такими факторами, как возраст старше 80 лет или масса тела <60 кг.

Запомнить эти критерии помогает правило «ABC»: Age (возраст), Body mass (масса тела), Creatinine (креатинин в сыворотке крови).

Известно, что, с одной стороны, с возрастом увеличивается количество и тяжесть сопутствующих заболеваний. У пациентов пожилого и старческого возраста наблюдается физиологическое снижение функции печени и почек. С другой стороны, около 70% пациентов с ФП – это лица в возрасте 65–85 лет, и почти 30% из них – старше 80 лет (Feinberg et al., 1995). Кроме того, ряд исследований демонстрируют недостаточное лечение пожилых пациентов антикоагулянтами. Сомнения врачей относительно увеличения риска возникновения кровотечений у пациента пожилого возраста будут наиболее сильными барьерами для назначения антикоагулянтной терапии (Pugh et al., 2011).

В ходе проведенного субанализа исследования ARISTOTLE были оценены эффективность и безопасность апиксабана в зависимости от возраста пациентов (S. Halvorsen et al., 2014). Из 18201 участника исследования ARISTOTLE 5678 (31%) были в возрасте 75 лет и старше, 2436 пациентов (13%) – 80 лет и старше. Независимо от назначенной терапии у пациентов старших возрастных групп чаще происходили все сердечно-сосудистые события. Показано, что у больных старше 80 лет, которые принимали апиксабан, по сравнению с пациентами, которые получали варфарин, риск возникновения инсульта и системных тромбоэмболий был меньше на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,51–1,29), а риск развития больших кровотечений – ниже более чем на треть (на 34%) (ОР 0,66; 95% ДИ 0,48–0,90).

На фоне терапии апиксабаном по сравнению с варфарином достоверно меньшей – на 65% была частота внутричерепных кровоизлияний у пациентов подгруппы в возрасте 65–74 года и на 66% – у пациентов ≥ 75 лет.

У большинства пациентов старше 75 лет (89%) была нарушена функция почек. Преимущество апиксабана в сравнении с варфарином сохранялись при любых показателях скорости клубочковой фильтрации, а также при назначении апиксабана 2,5 мг дважды в сутки, рекомендованной для пациентов с почечной недостаточностью.

Таким образом, все преимущества апиксабана перед варфарином, показанные в общей популяции исследования ARISTOTLE (снижение частоты инсульта или системной эмболии, риска кровотечений и смертности) последовательно подтвердились у пациентов всех возрастных подгрупп, в том числе старше 75 лет. При этом доза 2,5 мг два раза в сутки, назначенная пациентам старше 80 лет, с низкой массой тела или с почечной недостаточностью, так же эффективно предотвращала инсульты и большие кровотечения, как и доза 5 мг два раза в сутки (S. Halvorsen et al., 2014).

Резюмируя представленные данные, можно заключить, что накоплена достаточная доказательная база для апиксабана у пациентов с неклапанной ФП и коморбидностью. Терапия апиксабаном у пациентов с ФП снижает не только частоту развития инсульта и системной эмболии, но и общей смертности при лучшем профиле безопасности по сравнению с варфарином. Данные преимущества сохраняются у пациентов с нарушенной функцией почек и у лиц старших возрастных групп.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

Статья напечатана при поддержке
Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи.
Корпорейшн» в Украине.
WUKAPI0316025

Профілактика інсульту / системної емболії у пацієнтів з неклапанною ФП

ПРОДЕМОНСТРОВАНО перевагу щодо профілактики ІНСУЛЬТУ / СИСТЕМНОЇ ЕМБОЛІЇ порівняно з варфарином¹

ПРОДЕМОНСТРОВАНО перевагу щодо зниження РИЗИКУ ВЕЛИКИХ КРОВОТЕЧ порівняно з варфарином¹

ЕЛИКВІС® поєднує обидві переваги

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

ЕЛИКВІС® (апиксабан): прямий інгібітор фактора Ха для перорального прийому, показаний для профілактики інсульту і системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібрилляцією передсердя (НФП), які мають один або більше факторів ризику, таких як раніше перенесений інсульт або транзиторний ішемічний атака, вік понад 75 років, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, симптомна серцева недостатність (клас NYHA >II).¹

Література:

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

ЕЛИКВІС® (апиксабан): прямий інгібітор фактора Ха для перорального прийому, показаний для профілактики інсульту і системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібрилляцією передсердя (НФП), які мають один або більше факторів ризику, таких як раніше перенесений інсульт або транзиторний ішемічний атака, вік понад 75 років, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, симптомна серцева недостатність (клас NYHA >II).¹

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



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

Редакційна колегія

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

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Ігор Іванченко	Свідоцтво KB №14877-3848P від 15.01.2009 р.
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	Передплатний індекс 37639
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР	Наталія Очеретяна	За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Дмитро Молчанов	Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР/КОРЕКТОР	Ірина Сандул	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР	Інна Мартиненко	
ДИЗАЙНЕРИ	Юлія Кубай	
	Ірина Лесько	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
	Наталія Дехтяр	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова	
ПРОВІДНІ МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова	Адреса для листів:
	Інна Головка	вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
МЕНЕДЖЕРИ	Зоя Маймескул	E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
	Мирослава Табачук	Контактні телефони:
	Ганна Дребот	Редакція.....521-86-98, 521-86-97
		Відділ маркетингу.....521-86-91, 521-86-86
		Відділ передплати
		та розповсюдження.....364-40-28
АСИСТЕНТИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Леся Іванченко	Газету віддруковано у типографії «Юнівест-Принт», м. Київ, вул. Дмитрівська, 44-б.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалін Крайчев	Підписано до друку 16.09.2016 р.
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	Замовлення № . Наклад 15 000 прим.

Передилата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «Укритишми»!
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

VII Международный Кардиосаммит в Украине: в фокусе профилактика инсульта

12 мая в г. Львове состоялся Международный Кардиосаммит с участием ведущих украинских ученых в области кардиологии, терапии и неврологии. Главной темой Кардиосаммита стало обеспечение эффективной органопroteкции у пациентов высокого риска. Часть докладов мероприятия была посвящена вопросам первичной и вторичной профилактики инсульта – тяжелого сосудистого осложнения, которое встречается в два раза чаще, чем инфаркт миокарда (ИМ).

Распространенность инсультов в Украине – одна из наиболее высоких в Европе: каждый год в нашей стране регистрируется более 110 тыс. инсультов (М.Е. Полищук, 2016). При этом в Украине контингент больных, перенесших инсульт, с каждым годом «молодеет», и данное осложнение все чаще встречается у лиц моложе 60 лет. Уровень инвалидности и смертности при инсульте существенно превышает таковой при ИМ. 40-50% больных умирают на протяжении первого года после перенесенного инсульта; 80% выживших пациентов становятся инвалидами, которые часто нуждаются в уходе. Очевидно, что проблема предупреждения острых нарушений мозгового кровообращения у пациентов высокого риска чрезвычайно актуальна для нас и требует широкого внедрения эффективных методов профилактики. Одним из важнейших способов профилактики инсульта, как и других СС-осложнений, является модификация образа жизни: отказ от курения, изменение пищевых привычек, увеличение физической активности. Однако при наличии уже развившихся ССЗ, обуславливающих высокий риск осложнений, ограничиться изменением образа жизни невозможно – требуется активная медикаментозная коррекция факторов риска.

Проблеме эффективного контроля ведущего фактора риска инсульта – артериальной гипертензии (АГ) был посвящен доклад кандидата медицинских наук Марины Анатольевны Трещинской (кафедра неврологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика).



Инсульт – полиэтиологическое состояние, профилактика которого затруднена в связи с невозможностью выявления и устранения всех факторов риска его развития. Однако АГ достаточно легко выявить и откорректировать

в реальной клинической практике. Согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца/Американской ассоциации инсульта по первичной профилактике инсульта (АНА/ASA, 2014) года антигипертензивная терапия снижает риск развития инсульта на 32% в сравнении с отсутствием лечения и на 22% – в сравнении с плацебо. Таким образом, контроль АД рассматривается сегодня в качестве основной стратегии первичной профилактики инсульта.

Оптимальный уровень АД, при котором риск инсульта был бы полностью устранен, на сегодня не определен. В американских рекомендациях в качестве целевого уровня АД используются значения <140/90 мм рт. ст., при этом эксперты не акцентируют внимание на способах достижения контроля АД, подчеркивая, что более важен сам факт достижения цели.

Следует отметить, что в первичной профилактике инсультов большое значение имеет не только снижение АД до целевых уровней, но и его контроль на протяжении суток, особенно – в ранние утренние часы, когда риск развития СС-катастроф наиболее высок.

Контроль АД остается важной задачей и в ситуациях, когда инсульт все же развивается. При этом относительно новой позицией экспертов является отношение к повышению АД в остром периоде развития инсульта

как к естественной компенсаторной реакции, направленной на улучшение перфузии ишемизированной нервной ткани с функциональными изменениями и сохраненным энергетическим метаболизмом (зона пенумбры). Однако длительное чрезмерное повышение АД ассоциируется с высоким риском геморрагических осложнений, гипертензивной энцефалопатией, усугублением ишемического повреждения мозга, нарушением перфузии внутренних органов, функции сердца и почек. В американском руководстве подчеркивается значимость контроля систолического АД (САД) у пациентов с острым инсультом и указывается, что длительное (>24 ч) повышение САД >180 мм рт. ст. увеличивает риск ухудшения неврологического статуса и неблагоприятных исходов.

В последних рекомендациях указаны оптимальные цифры АД в остром периоде инсульта на протяжении первых суток: 121-200/81-110 мм рт. ст. Исключение составляют случаи развития ИМ, диссекции аорты, сердечной недостаточности. При стабилизации состояния пациента вероятно можно начинать длительную антигипертензивную терапию через 24 ч после начала инсульта. Оптимальное время начала терапии зависит от сопутствующей патологии и особенностей инсульта.

Следует отметить, что среди пациентов с уже развившимся инсультом распространенность АГ составляет около 70% (Kernan et al., 2014), и контроль АД остается одним из главных профилактических мероприятий по вторичной профилактике у этих больных. При этом более интенсивная терапия с эффективным контролем САД ассоциируется с большим снижением риска повторного инсульта. Данные в отношении оптимального уровня АД у пациентов после инсульта ограничены, хотя преимуществ более жесткого снижения САД (<120 мм рт. ст.) по сравнению с подходом, рекомендованным сегодня (<140 мм рт. ст.) не было выявлено. В целом для популяции пациентов, перенесших инсульт, целевым уровнем САД являются значения <140 мм рт. ст.

В современных руководствах по вторичной профилактике инсульта подчеркивается, что выбор антигипертензивного препарата должен быть индивидуальным и основываться на наличии у пациента сопутствующих состояний: сахарного диабета, поражения почек и т. д. Очевидно, что некоторые антигипертензивные средства могут иметь более убедительную доказательную базу в профилактике тех или иных осложнений АГ, что следует учитывать при разработке схемы лечения. Это подчеркивается и в европейских рекомендациях по лечению АГ (ESC, 2013), в которых указывается, что некоторые антигипертензивные препараты целесообразно считать предпочтительными для использования в определенных ситуациях, так как они применялись в клинических исследованиях в этих ситуациях или продемонстрировали большую эффективность при конкретных типах поражения органов-мишеней.

Следует отметить, что в целом применение препаратов группы блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) сегодня можно рассматривать как предпочтительный подход для осуществления нейропротекции.

Известно, что БРА обладают высокой способностью блокировать активность тканевого звена ренин-ангиотензиновой системы (РАС), ответственного за органные поражения. Кроме очевидного механизма действия – селективной

блокады рецепторов ангиотензина II (АТ II) 1 типа, БРА запускают еще один механизм тканевой протекции. В условиях блокады рецепторов АТ 1 типа избыток АТ II усиленно стимулирует рецепторы 2 типа, эффекты которых противоположны эффектам рецепторов 1 типа. Стимуляция рецепторов 2 типа обуславливает антипролиферативный, противовоспалительный, антифибротический и антинейродегенеративный эффекты. Таким образом, благоприятные фармакологические эффекты БРА складываются из прямой блокады рецепторов АТ II 1 типа и опосредованной стимуляции рецепторов АТ II 2 типа. В экспериментальных исследованиях подтверждена гипотеза о том, что наличие в тканях рецепторов АТ II 2 типа и их стимуляция ангиотензином II является ведущим фактором реализации благоприятных эффектов данного класса препаратов при инсульте. Это объясняет тот факт, что нейропротекторный эффект БРА при инсульте не зависит от изменений АД.

И все же группа БРА неоднородна, и отдельные ее представители имеют ряд особенностей, которые предопределяют важные различия между препаратами. Так, телмисартан обладает высокой липофильностью, что дает основания предполагать его более высокую способность проникать в нервную ткань. Высокое сродство к рецепторам АТ II 1 типа, медленная диссоциация из связи с ними, длительный период полувыведения обеспечивают продолжительный антигипертензивный эффект и контроль АД на протяжении суток, в том числе – в ранние утренние часы, когда вероятность развития инсульта наиболее высока.

В исследовании ONTARGET, в котором более 5 тыс. участников имели инсульт в анамнезе, телмисартан продемонстрировал способность снижать риск повторных СС-событий. Результаты исследования ONTARGET стали основанием для заключения Европейского агентства лекарственных средств (ЕМА) по принятию новых показаний для применения телмисартана, а именно: кардиоваскулярная профилактика, снижение кардиоваскулярной заболеваемости у пациентов с: 1) манифестным атеротромботическим ССЗ (ИБС, инсультом или заболеванием периферических артерий в анамнезе); 2) сахарным диабетом 2 типа и документированным поражением органов-мишеней.

Доктор медицинских наук, профессор Игорь Геннадьевич Березняков (Харьковская медицинская академия последипломного образования) в своем докладе продолжил тему профилактики цереброваскулярных осложнений у пациентов высокого риска и сделал обзор базы данных исследований, в которых изучали и сравнивали эффективность различных



групп антигипертензивных препаратов в профилактике инсульта. – Сегодня БРА часто выбирают для лечения пациентов с показаниями к назначению блокаторов РАС как препараты, которые не уступают

ИАПФ по влиянию на смертность и частоту СС-осложнений, но при этом лучше переносятся у большинства больных. Это продемонстрировано во многих обзорах, и следует отметить, что значительную часть данных обеспечило исследование ONTARGET, в котором

проводили прямое исследование ИАПФ рамиприла и БРА телмисартана.

Именно исследование ONTARGET в свое время стало своеобразной точкой отсчета, после которой в клинической практике БРА все чаще стали рассматривать не только как альтернативу ИАПФ, но и как препараты выбора в определенных ситуациях.

Телмисартан до сегодняшнего дня остается одним из наиболее изученных представителей группы БРА с большими возможностями в профилактике различных СС-осложнений. Например, показательными являются результаты одного из исследований, согласно которым телмисартан наряду с кандесартаном продемонстрировал преимущества перед другими БРА в профилактике смерти от цереброваскулярных причин (J.-W. Lin, 2014).

Профессор И.Г. Березняков отметил, что расширение применения БРА в клинической практике произошло после появления генерических препаратов. Назначение более доступных генериков вместо более дорогостоящих оригинальных средств соответствует современной позиции Американского общества врачей, и этой возможностью не следует пренебрегать. Стоимость антигипертензивной терапии, которая назначается длительно (пожизненно) – актуальный вопрос, особенно если учесть, что большинство пациентов нуждаются в комбинированном лечении, включающем два или три препарата. В таких случаях стоимость препаратов часто влияет на приверженность пациентов к лечению. Целесообразность такого подхода подтверждают и результаты метаанализа A.S. Kesselheim и соавт. (2008), в котором продемонстрирована сопоставимая эффективность брендовых препаратов и генериков в лечении СС-заболеваний.

В современных европейских рекомендациях подчеркивается, что у пациентов с высоким риском СС-осложнений оправданным является назначение комбинированной антигипертензивной терапии на самых первых этапах лечения АГ. Сочетанное применение блокаторов РАС с антагонистами кальция и диуретиками рассматривается при этом как рациональный подход, который позволяет достичь целевого АД в более короткие сроки и расширяет наши возможности в предотвращении СС-осложнений. Кроме того, применение двух или трех антигипертензивных средств позволяет расширить спектр плейотропных эффектов терапии (например, улучшение метаболических показателей) и снизить частоту побочных эффектов за счет уменьшения доз препаратов, что в свою очередь повышает приверженность пациентов к лечению. Например, по данным Н. Makani и соавт. (2011), сочетанное применение БРА и антагонистов кальция приводит к снижению частоты развития периферических отеков примерно на 20% и частоты отказов от лечения из-за побочных эффектов терапии – на 75%.

Одной из возможных комбинаций является комбинация телмисартана и антагониста кальция амлодипина: последний характеризуется длительным антигипертензивным действием и обладает рядом важных дополнительных эффектов, способствующих замедлению прогрессирования поражения органов-мишеней.

В ходе обсуждения лекторы сделали выводы, что концепция эффективной органопroteкции у пациентов высокого риска продолжает интенсивно развиваться, и на сегодня большинство пациентов могут использовать доступные методы защиты органов-мишеней. Важно, чтобы больные получали информацию от врачей о важности снижения СС-риска и о возможностях продления трудоспособного периода жизни.

Подготовила **Наталья Очеретяная**



ЗАХИСТ ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА РИЗИКОМ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ*

*Інструкція з медичного використання препарату Телсартан®. Інформація про лікарський засіб для лікарів під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів та інших наукових заходів з медичної тематики.

ВИТЯГ З ІНСТРУКЦІЇ для медичного застосування лікарського засобу ТЕЛСАРТАН®. Склад, лікарська форма: 1 таблетка містить телмісартану 40 мг або 80 мг; По 10 таблеток в упаковці. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Прості препарати антагоністів ангіотензину II. Код АТХ C09C A07. **Фармакологічні властивості.** Телмісартан – це специфічний антагоніст рецептора ангіотензину II (тип AT1). Телмісартан селективно зв'язується з рецептором AT1 на довгий період. Препарат не демонструє спорідненості до інших рецепторів, включаючи AT2 та інші менш охарактеризовані AT-рецептори. Телмісартан знижує рівні альдостерону плазми крові, не інгібує ренін плазми крові людини, а також не блокує іонні канали, не пригнічує ангіотензинперетворювальний фермент (кіназу II), який також розщеплює брадікінін. Після першої дози телмісартану антигіпертензивна дія поступово починає проявлятися протягом 3 годин. Антигіпертензивний ефект зберігається постійним понад добу після прийому дози, включаючи останні 4 години перед наступною дозою. **Показання.** Лікування есенціальної артеріальної гіпертензії у дорослих. Зменшення серцево-судинної захворюваності у пацієнтів з: вираженим атеротромботичним серцево-судинним захворюванням (ішемічною хворобою серця, інсультом або захворюванням периферичних артерій в анамнезі); цукровим діабетом типу II з діагнованим ураженням органа-мішені. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Другий та третій триместри вагітності. Обструктивні порушення жовчного міхура. Тяжке порушення функції печінки. **Особливості застосування.** Телмісартан слід застосовувати з обережністю та обмеженнями згідно інструкції при наступних станах: порушення функції печінки; нирковосудинній гіпертензії; порушенні функції нирок та трансплантації нирки; внутрішньосудинній гіповолемії; подвійній блокаді ренін-ангіотензин-альдостеронової системи; інших станах із стимуляцією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи; первинним альдостеронізмом; стенозом аортального та мітрального клапанів, обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією; гіперкаліємією. **Застосування в період вагітності або годування груддю.** Не слід починати терапію антагоністами рецептора ангіотензину II під час вагітності. Телмісартан протипоказаний у період годування груддю, оскільки не відомо, чи виділяється він у грудне молоко у людей. **Спосіб застосування та дози.** Таблетки телмісартану рекомендовано застосовувати перорально один раз на добу з рідиною, незалежно від прийому їжі. Лікування есенціальної артеріальної гіпертензії. Звичайна ефективна доза препарату – 40 мг один раз на добу. **Профілактика серцево-судинних захворювань.** Рекомендована доза становить 80 мг один раз на добу. Доза може змінюватися згідно інструкції, у тому числі у особливих популяціях пацієнтів з: порушенням функції нирок; функції печінки; пацієнтів літнього віку. Телмісартан не рекомендовано застосовувати дітям (до 18 років) через недостатність даних щодо ефективності та безпеки у цій популяції. **Побічні реакції.** Побічні реакції з боку: крові та лімфатичної системи; імунної системи; нервової системи; органів зору; органів слуху та вестибулярного апарату; серця та судин; дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння; гепатобіліарної системи; шкіри і підшкірної клітковини; шлунково-кишкового тракту; опорно-рухової системи та сполучної тканини; нирок та сечовидільної системи; печінкової функції/розлади печінки; загальні порушення; психічні розлади, інфекції та інвазії; інші побічні реакції. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд. **Реєстраційне посвідчення лікарського засобу:** UA/14589/01/01; Наказ МОЗ №562 від 03.09.2015. Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою:
Представництво компанії «Др. Редді'с Лабораторіс Лімітед»:
Україна, м. Київ, Столичне шосе, 103, БЦ «Європа»,
11 поверх, офіс 11Б, тел.: (044) 207 51 97,
e-mail: drreddys@drreddys.com.ua



Лікування і профілактика тромбозів: як не поповнити статистику кровотеч?

У цьому номері ми вирішили обговорити питання, пов'язані з підвищенням ризику кровотеч на фоні антитромботичної терапії. Це дуже важливі питання, оскільки ми дедалі частіше призначаємо нашим пацієнтам пероральні антикоагулянти довгостроково, наприклад з метою зниження ризику розвитку інсульту при фібриляції передсердь або попередження повторних венозних тромбоемболій.

Слово модератора рубрики

Член-кореспондент НАМН України, президент Української асоціації з невідкладної кардіології, керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, доктор медичних наук, професор Олександр Миколайович Пархоменко:



– Розробка і впровадження в клінічну практику нових пероральних антикоагулянтів (НОАК), які характеризуються кращою переносимістю та більшою безпекою, відкрили нам нові можливості щодо профілактики тромбоемболічних ускладнень, але ризик виникнення кровотеч при

застосуванні будь-яких антитромботичних препаратів неминує зростає, і навіть найбільш сучасні засоби не є винятком. Отже, перш ніж призначити пацієнту з високим ризиком розвитку тромбоемболічних ускладнень довгострокову антикоагулянтну терапію, лікар повинен оцінити ризик кровотеч (для цього розроблено шкали HAS-BLED, ATRIA и ORBIT-AF) і продумати, який саме антикоагулянт слід застосовувати залежно від стану пацієнта і низки інших факторів. Наприклад, рішення про призначення варфарину має прийматися тільки у разі можливості проведення лабораторного моніторингу з метою контролю міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Безумовно, найбільш зручним та безпечним порівняно з лікуванням варфарином є застосування НОАК, і вибір серед препаратів цієї групи слід робити з урахуванням багатьох моментів: ступеня ризику розвитку геморагічних ускладнень, стану ниркової функції тощо. Усі НОАК мають прийнятний профіль безпеки, але є деякі нюанси, про які слід пам'ятати. Наприклад, критерієм вибору НОАК і його дози є кліренс креатиніну, оскільки порушення функції нирок впливає на фармакокінетику антикоагулянтів (більшою мірою – дабігатрану, меншою – ривароксабану і апіксабану) і зумовлює збільшення ризику кровотеч. Ривароксабан тільки на 30% виводиться нирками, що дозволяє призначати цей препарат при нирковій недостатності від середнього до важкого ступеня.

Ще сьогодні у процесі лікування антикоагулянтами пацієнтів високого ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень постає багато питань: як підібрати препарат для хворих з високим геморагічним ризиком, що робити, якщо пацієнту одночасно показана терапія антиагрегантами й антикоагулянтами та ін. Зазначені питання ми розглянемо в наступному номері, а в цій публікації пропонуємо клінічний випадок, який демонструє, що успіх у лікуванні складних пацієнтів визначається наявністю знань щодо сучасних рекомендацій і професіоналізмом лікаря.

Венозний тромбоемболізм (ВТЕ) – третє за частотою захворювання серцево-судинної системи із загальною захворюваністю щороку 1-2 випадки на 1 тис. дорослого населення, у похилому віці зазначений показник може сягати 1 на 100 осіб [1, 2]. Це захворювання характеризується блискавичним розвитком, тяжкістю перебігу, труднощами своєчасної діагностики, високою летальністю і несприятливим віддаленим прогнозом.

Згідно зі статистичними даними летальність при ТЕЛА визначається не тільки ступенем обструкції легеневої артерії (ЛА), а й у значній мірі своєчасністю діагностики та надання медичної допомоги. Так, за умови відсутності адекватної терапії цей показник становить щонайменше 40%, а при ТЕЛА високого ризику може сягати 70%.

Завдяки накопиченню значному клінічному досвіду та науковим знанням щодо патогенезу тромбоутворення, в останнє десятиріччя відбувся кардинальний перегляд підходів до профілактики і стратегії лікування ВТЕ та ТЕЛА. Так, у ході проведення великої кількості рандомізованих клінічних досліджень (РКД) було доведено, що за умови раціонального профілактичного призначення антикоагулянтів у 2–3 рази можна знизити ймовірність розвитку тромбоемболічних ускладнень, а при своєчасно розпочатій тромболітичній (ТЛТ) та/або антикоагулянтній терапії летальність внаслідок ТЕЛА становить менше 10%. Численні РКД довели, що ТЛТ у пацієнтів високого ризику призводить до швидкого відновлення кровообігу в ЛА. В одному із найбільших РКД доведено також, що вже через три години після введення рекомбінантного тканинного активатора плазміногену суттєво зменшується середня площа правого шлуночка (ПШ) в кінці діастолі.

З іншого боку, ТЛТ супроводжується високим ризиком виникнення кровотеч, особливо при наявності факторів, які сприяють їх розвитку. Так, за даними метааналізу РКД, загальна кількість масивних кровотеч при ТЛТ у хворих з ТЕЛА становить 13%, а внутрішньочерепних/фатальних – 1,8%. Виділяють окрему групу осіб, у яких ризик розвитку кровотечі є дуже високим: це пацієнти віком понад 75 років та з масою тіла <50 кг та або кліренсом креатиніну <50 мл/хв. Лікування цих так званих крихких пацієнтів із ТЕЛА, особливо якщо вони нещодавно перенесли шлунково-кишкові кровотечі, є дуже складним клінічним завданням, яке потребує особливих підходів до ТЛТ і призначення антикоагулянтів.



Клінічний приклад лікування пацієнтки з тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА) надано завідувачем кафедри кардіології і функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктором медичних наук, професором Вірою Йосипівною Цілуйко (у співавторстві з Л.М. Яковлевою, д.м.н., професором кафедри).

Клінічний випадок

Наводимо приклад з нашого досвіду лікування пацієнтки Д., 76 років, яка знаходилася у КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 8» з 20.03 по 04.04.2015 р.

При надходженні до стаціонару головною скаргою пацієнтки була задишка при мінімальному фізичному навантаженні, у тому числі під час розмови. Вона зазначила, що помірна задишка при фізичному навантаженні турбує її вже декілька років, але два дні тому раптово знизилася толерантність до навантаження. Хвора також скаржилася на посилене серцебиття, виражену загальну слабкість.

При аналізі анамнестичних даних встановлено, що хвора тривалий час страждала тиреотоксикозом, у 1976 р. їй було проведено струмектомію. На сьогодні – медикаментозний еутиреоз (приймає препарат L-тироксину). У 1980 р. вона проходила курс медикаментозного лікування з приводу варикозного розширення і тромбозу вен гомілок.

Встановлено також, що понад тридцять років пацієнтка страждає артеріальною гіпертензією. Максимальний зареєстрований рівень артеріального тиску (АТ) до призначення терапії становив 180/100 мм рт. ст. У 2008 р. в неї було діагностовано фібриляцію передсердь. При ретроспективній оцінці вже на той час ризик тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHA₂DS₂-VASc становив 3 бали, тому хворій були призначені антикоагулянти. За період з 2008 по 2010 р. вона брала участь у клінічному дослідженні апіксабану у порівнянні з варфарином (який саме препарат отримувала – невідомо, тому що дослідження було сліпим), потім їй був призначений варфарин. У 2011 р. пацієнтка перенесла ішемічний інсульт у вертебро-базиллярному басейні. В подальшому вона продовжувала отримувати варфарин, але внаслідок порушення когнітивних функцій адекватного контролю міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) не було.

У грудні 2012 р. в пацієнтки розвинулася виражена задишка, яка посилювалася у горизонтальному положенні, виникло запаморочення. 24.12.2012 р. вона була госпіталізована до КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 8». Під час проведення ехокардіографічного (ЕхоКГ) дослідження у порожнині лівого передсердя (ЛП) було виявлено утворення розміром 4,0×3,0 см, підвищеної ехогенності, яке флотувало у кровотоці і, можливо, прикріплювалося до міжпередсердної перегородки.

З метою уточнення діагнозу 08.01.2013 р. в Інституті загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України пацієнтці була проведена черезстраховідна ЕхоКГ. Заключення: тромб вушка і 2/3 ЛП. За результатами коронароангіографії: гіпоплазія правої коронарної артерії та штопороподібна звивистість правої та лівої коронарних артерій без ознак їх атеросклеротичного ушкодження. **Враховуючи неможливість адекватного контролю МНВ, варфарин був відмінений та призначений ривароксабан за схемою, яка рекомендована для лікування тромбозів: 15 мг двічі на добу протягом трьох тижнів, надалі – 20 мг/добу.**

При проведенні контрольної черезстраховідної ЕхоКГ (лютий 2013 р.) тромбу в ЛП не виявлено. У червні 2013 р., на прохання родичів пацієнтки з економічних міркувань ривароксабан був відмінений, відновлено прийом варфарину, доза якого була підібрана під контролем МНВ (на той час ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень становив уже 6 балів за CHA₂DS₂-VASc).

01.02.2015 р. пацієнтка була госпіталізована до хірургічного стаціонару з клінікою гострої шлунково-кишкової кровотечі. Рівень гемоглобіну за 01.02.2015 р. становив 96 г/л, еритроцитів – 3,0×10¹²/л. За результатами фіброгастроудоденоскопії у стравоході, шлунку та дванадцятипалій кишці патологічних змін не виявлено. При проведенні комп'ютерної томографії (КТ) органів черевної порожнини (ОЧП) встановлено наявність циркулярного нерівномірного потовщення стінки термінального відділу клубової кишки до 16 мм протяжністю 20 см зі звуженням просвіту кишки на зазначеному рівні. Виявлена також інфільтрація прилеглої жирової клітковини, яка за ходом ниркової фасції поширювалася на заочеревинний простір. Встановлено діагноз: хвороба Крона.

За даними виписки, у стаціонарі пацієнтці проводилася комплексна консервативна терапія, було відмінено варфарин і рекомендовано у подальшому утримуватися від прийому антикоагулянтів.

20.03.2015 р. при об'єктивному огляді хворої на момент госпіталізації у стаціонар стан був розцінений як тяжкий. Шкірні покриви бліді, ціаноз губ, набухання і пульсація вен ший. При перкусії над легеньми легенький звук, при аускультатії – дихання везикулярне. Частота дихальних рухів – 24/хв. Границі відносної серцевої тупості: верхня – у III міжребер'ї, права – на 2 см вправо

від правого краю грудини у IV міжребер'ї, ліва — на 1 см вліво по середньо-ключичній лінії у V міжребер'ї. При аускультатії серця тони аритмічні (миготлива аритмія), акцент II тону над ЛА. ЧСС 152 уд/хв, пульс 92 уд/хв, АТ 88/56 мм рт. ст. При пальпації живіт м'який, печінка виступає на 2 см з-під краю правої реберної дуги, болюча при пальпації. Помірний набряк лівої гомілки. Сатурація кисню (SaO₂) становила 93%.

Таким чином, враховуючи скарги на виражену задишку при мінімальному фізичному навантаженні, яка розвинулася раптово, дані об'єктивного огляду (пульсація вен шиї, розширення границь відносної серцевої тупості вправо, акцент II тону над ЛА при аускультатії, артеріальна гіпотензія, набряк лівої гомілки), наявність ТЕЛА у пацієнтки Д. була дуже вірогідною. Згідно з існуючими рекомендаціями ми оцінили наявність факторів ризику ТЕЛА у нашої пацієнтки.

На сьогодні ВТЕ розглядають як результат взаємодії факторів ризику, які пов'язані із соматичним статусом пацієнта, і факторів, які є наслідком зовнішніх впливів. У пацієнтки Д. було щонайменше чотири доведених фактори ризику: перенесений епізод ВТЕ і тромбозу вушка ЛП в анамнезі, похилий вік, варикозне розширення вен гомілок та ожиріння (ІМТ становив 34 кг/м). На нашу думку, наявність хвороби Крона у пацієнтки потребує подальшого уточнення з обов'язковим проведенням ендоскопічного обстеження і пункційної біопсії. А описана за допомогою КТ ОЧП рентгенологічна картина більше відповідає наявності злоякісної пухлини клубової кишки, що може бути незалежним вагомим фактором ризику розвитку ТЕЛА.

При оцінці клінічної вірогідності ТЕЛА за переглянутим Женецьким алгоритмом наша пацієнтка отримала 13 балів, що свідчить про високу імовірність зазначеного захворювання. За клінічною оцінкою прогнозу ТЕЛА за шкалою індексу тяжкості PESI пацієнтка отримала 160 балів (вік — 76 балів, ЧСС >110 уд/хв — 20 балів, систолічний АТ >90 мм рт. ст. — 30 балів), віднесена до V класу, що свідчить про дуже високий ризик ранньої смерті у стаціонарі або протягом 30 діб.

При високій вірогідності ТЕЛА, наявності шоку або гіпотензії, яка була зареєстрована у нашої пацієнтки при госпіталізації, диференційну діагностику необхідно проводити з кардіогенним шоком, гострою дисфункцією стулкових клапанів, тампонадою серця або розшаруванням стінки аорти. У цих випадках головним діагностичним тестом є ЕхоКГ, яка зазвичай дає змогу виявити непрямі ознаки гострої легеневої гіпертензії і перевантаження правих камер серця, якщо причиною гемодинамічних порушень є гостра ТЕЛА.

При ЕхоКГ-обстеженні (табл. 1) виявлені дилатація ЛП та правих камер серця, наявність систолічного згладжування міжшлуночкової перегородки, недостатність трикуспідального клапана (60%), значна легенева гіпертензія (середній тиск в ЛА >65 мм рт. ст.). Таким чином, у пацієнтки є ознаки дисфункції ПШ, що, за даними метааналізу, в пацієнтів з ТЕЛА високого ризику асоціюється зі збільшенням ризику ранньої смерті більш ніж у два рази.

Таблиця 1. Результати ЕхоКГ пацієнтки Д., 76 років, за 20.03.2015 р.			
ЛП	5,4 см	Діаметр аорти	3,8 см
Кінцево-діастолічний розмір (КДР) лівого шлуночка (ЛШ)	5,1 см	Кінцево-систолічний розмір (КСР) ЛШ	3,8 см
Товщина задньої стінки (ТЗС) ЛШ	1,1 см	Товщина міжшлуночкової перегородки (ТМШП) ЛШ	1,1 см
ПШ	4,0 см	Праве передсердя (ПП)	6,5 см
Фракція викиду ЛШ	50%	Маса міокарда ЛШ	218 г

Необхідно зазначити, що, на жаль, ЕхоКГ-критерії дисфункції ПШ в опублікованих дослідженнях суттєво відрізняються. На сьогодні не існує загальноприйнятих критеріїв її діагностики, тому нормотензивних пацієнтів з ТЕЛА можна віднести до групи низького ризику тільки за умови абсолютно нормальних результатів ЕхоКГ. З іншого боку, ознаки перевантаження або дисфункції ПШ можуть бути наслідком супутніх захворювань серця або легень, тому при підозрі на ТЕЛА високого ризику ЕхоКГ з діагностичною метою проводять лише при відсутності можливості ургентного проведення мультиспіральної КТ з візуалізацією ЛА або інвазивної ангіопульмонографії.

Електрокардіографічні (ЕКГ) зміни при ТЕЛА можуть бути як відсутніми, так і проявлятися порушеннями серцевого ритму (синусова тахікардія або миготлива аритмія), відхиленням електричної осі серця вправо

або поворотом ПШ вперед (SI/QIII), порушенням внутрішньшлуночкової провідності (найчастіше в системі правої ніжки пучка Гіса) та ін. Водночас низькі чутливість і специфічність ЕКГ-ознак при ТЕЛА не дають змоги широко використовувати цей метод для діагностики захворювання.

На серії ЕКГ пацієнтки за період з 2008 по 2015 р. були зареєстровані миготлива аритмія та повна блокада правої ніжки пучка Гіса. На ЕКГ за 20.03.2015 р. (рис.) — миготлива аритмія (R-R = 345-665 мс), повна блокада правої ніжки пучка Гіса (комплекс QRS 114 мс, морфологія комплексу rsR у відведенні V₁), елевация сегмента ST у відведеннях III та V₁, можуть бути ознаками перевантаження ПШ об'ємом. Непрямі ознаки гіпертрофії міокарда ЛШ.

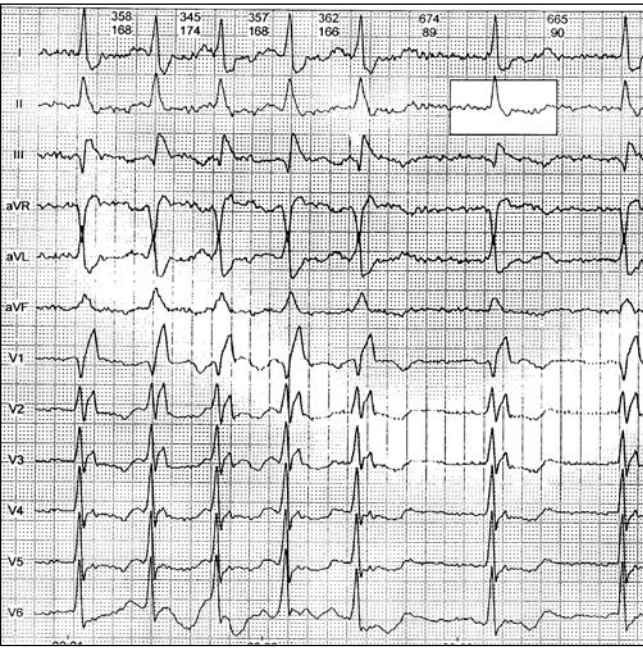


Рис. ЕКГ пацієнтки Д., 76 років, за 20.03.2015 р.

Мультиспіральна КТ з візуалізацією ЛА є золотим стандартом діагностики ТЕЛА. Так, у дослідженні RIOPEP II чутливість зазначеного методу становила 83%, специфічність — 96%. При проведенні нашої пацієнтці КТ-ангіографії з контрастуванням ЛА (20.03.2015 р.) у лівій і правій ЛА виявлені масивні тромби і тромб-наїзник. В усіх дольових, більшості сегментарних і субсегментарних гілках ЛА визначалися дефекти контрастування, які частково та в деяких артеріях повністю перекривали просвіт судин.

Пацієнтці було проведено доплер-ультразвукове дослідження судин нижніх кінцівок, виявлений тромбоз в.в. suralis лівої гомілки.

Невідкладно були визначені рівень гемоглобіну, який становив 147 г/л, еритроцитів — 4,81×10¹²/л і лейкоцитів — 7,5×10⁹/л. Рівень креатиніну у сироватці крові становив 133 мкмоль/л. Оскільки вік пацієнтки понад 75 років, швидкість клубочкової фільтрації розраховували за формулою Кокрофта — Голта, значення показника становило 42 мл/хв.

Таким чином, з урахуванням наявності у пацієнтки артеріальної гіпотензії, оцінки дуже високого ризику за шкалою індексу тяжкості PESI, ознак дисфункції ПШ за даними ЕхоКГ, результатів мультиспіральної КТ з контрастуванням нами встановлений такий клінічний діагноз: тромбофлебіт вен лівої гомілки. Тромбоемболія легеневої артерії (18.03.2015 р.), ризик високий. Гіпертонічна хвороба, III стадія, III ступінь. Гіпертензивне серце (гіпертрофія лівого шлуночка). Ризик дуже високий. Фібриляція передсердь, постійна форма. CHA₂DS₂-VASc — 6 балів. HAS-BLED — 5 балів. Хронічна хвороба нирок 3 ст. СН ІІА зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, IV функціональний клас (NYHA). Наслідки перенесеного ішемічного інсульту (2011 р.).

Відповідно до рекомендацій, вибір стратегії і тактики лікування при ТЕЛА залежить від встановленого ризику. При високому ризику показана тактика реперфузії. Невідкладно мають бути призначені антикоагулянтна терапія (клас рекомендацій I, рівень доказів C) і ТЛТ (клас рекомендацій I, рівень доказів B). Можуть використовуватися стрептокіназа, урокіназа або тканинний активатор плазміногену. В рекомендаціях акцентовано, що у хворих з ТЕЛА, яка являє безпосередню загрозу для життя, абсолютні протипоказання для ТЛТ можна розглядати як відносні. Хірургічна або ендоваскулярна емboleктомія, якщо вони є доступними, рекомендовані при наявності абсолютних протипоказань до ТЛТ або при її неефективності (клас рекомендацій I, рівень доказів C та клас рекомендацій ІІа, рівень доказів C відповідно).

Абсолютним протипоказанням для ТЛТ є наявність шлунково-кишкової кровотечі протягом місяця або

кровотеча, яка триває. Пацієнтка Д. перенесла кровотечу понад місяць тому; за даними клінічного огляду і результатами лабораторних показників у неї немає активної кровотечі. В той же час хвора належить до групи «крихких» пацієнтів з точки зору ризику розвитку кровотеч: вік понад 75 років і кліренс креатиніну <50 мл/хв.

Згідно з існуючими рекомендаціями тканинний активатор плазміногену (альтеплазе) при ТЕЛА високого ризику необхідно вводити у дозі 10 мг болюсно, у подальшому — по 90 мг протягом 2 год або за прискореною схемою, при якій сумарна доза препарату становить 50 мг, але вводиться упродовж 15 хв. У дослідженні W. Chen і співавт. порівнювали два способи введення альтеплазе: 100 мг протягом 2 год і 50 мг упродовж 2 год у хворих з ТЕЛА високого ризику. В обох групах отримали статистично співставне зменшення дисфункції ПШ за даними ЕхоКГ і обструкції ЛА за результатами КТ. В групі редукованої дози альтеплазе спостерігали тенденцію до нижчої частоти кровотеч, причому особлива перевага зареєстрована у пацієнтів з масою тіла <65 кг (14,8% на противагу 41,2%, p=0,049).

Для лікування нашої пацієнтки ми обрали альтеплазе, але редуковану дозу: 10 мг препарату вводили внутрішньовенно (в/в) протягом 2 хв, потім — 65 мг в/в краплинно упродовж 2 год. Таким чином, сумарна доза препарату становила 75 мг.

Еноксапарин був призначений у дозі 65 мг 2 рази на добу (маса тіла пацієнтки 85 кг, вік понад 75 років, отже, рекомендована доза — 0,75 мг/кг маси тіла). У відділенні реанімації пацієнтка отримувала таке лікування: пантопразол у дозі 40 мг в/в, метилурацил по 0,5 мг тричі на добу, оксигенотерапію, високе бинтування ніг еластичними бинтами.

21.03.2015 р. стан пацієнтки нормалізувався, зменшилась задишка, показники гемодинаміки стабілізувалися, за даними ЕхоКГ розміри ПШ і ПП зменшилися і становили 3,8 та 4,5 см відповідно. Знизився середній тиск у ЛА, який становив <50 мм рт. ст. Отже, оцінка результатів ЕхоКГ до і наступного дня після ТЛТ є надійним критерієм ефективності терапії, яка проводиться.

Пацієнтка була переведена до кардіологічного відділення, у якому вона 5 діб отримувала еноксапарин у дозі 65 мг двічі на добу підшкірно. **3 25.03.2015 р. був призначений ривароксабан по 15 мг 2 рази на добу протягом 21 дня, потім — 20 мг/добу. Підставою для нашого вибору антикоагулянта для лікування пацієнтки були результати дослідження EINSTEIN PE, у якому ривароксабан за вищезазначеною схемою був призначений хворим з об'єктивно підтвердженою ТЕЛА порівняно з варфарином. Найважливішим результатом дослідження було зниження кількості масивних кровотеч на 51,0% у групі ривароксабану порівняно з групою варфарину. Окрім того, на сьогодні відсутні будь-які дані, які свідчили б про необхідність корекції дози і схем призначення ривароксабану у «крихких» пацієнтів при ТЕЛА.**

У відділенні хворий був призначений вільний руховий режим, продовжено бинтування ніг і прийом пантопразолу та метилурацилу. В подальшому з метою контролю ритму був призначений бісопролол у дозі 2,5 мг/добу, для контролю АТ — валсартан по 160 мг/добу і торасемід по 5 мг/добу, а також аторвастатин у дозі 20 мг/добу. Лабораторні показники, які монітували раз в три дні, були стабільними.

При контрольному ЕхоКГ-обстеженні через 11 днів (табл. 2) зберігаються дилатація ЛП та ПП, незначна легенева гіпертензія. Пацієнтка виписана зі стаціонару у задовільному стані, рекомендовані постійна антикоагулянтна терапія (CHA₂DS₂-VASc — 6 балів), консультація судинного хірурга та проктолога.

Таблиця 2. Результати ЕхоКГ пацієнтки Д., 76 років, за 01.04.2015 р.			
ЛП	5,4 см	Діаметр аорти	3,8 см
КДР ЛШ	5,1 см	КСР ЛШ	3,8 см
ТЗС ЛШ	1,1 см	ТМШП ЛШ	1,1 см
ПШ	2,8 см	ПП	5,0 см
Фракція викиду ЛШ	50%	Маса міокарда ЛШ	218 г

Таким чином, лікування ТЕЛА у пацієнтів з високим ризиком виникнення кровотеч, до яких належать також пацієнти похилого віку з кліренсом креатиніну <50 мл/хв або масою тіла <65 кг, потребує індивідуального підходу до вибору доз тромболітичних і антикоагулянтних агентів, а також ретельного контролю безпеки терапії, яка проводиться.

Чем еще мы можем улучшить прогноз пациентов после инвазивной реваскуляризации миокарда?

20-22 апреля в г. Киеве состоялся XV Киевский курс по коронарным реваскуляризациям, в рамках которого обсуждались не только актуальные проблемы хирургического и инвазивного лечения, но и вопросы медикаментозной терапии у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ).

Возможностям дополнительного влияния на прогноз этих больных посвятила свой доклад доктор медицинских наук, профессор Елена Акиндиновна Коваль (Днепропетровская государственная медицинская академия):



— На исходы у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), влияет множество факторов, зависящих и не зависящих от оперирующего врача или специалиста, который ведет больных на амбулаторном этапе. В частности, имеют значение анатомические особенности, вид стента, полнота реваскуляризации, характер атеросклеротического процесса, выраженность фиброза и ремоделирования миокарда. Но есть и факторы, которые напрямую связаны с тем, какую терапию назначат пациенту периоперационно, после вмешательства, а также с тем, насколько настойчив будет лечащий врач в стремлении убедить больного принимать препараты постоянно и в адекватных дозах.

Одно из важнейших направлений в медикаментозном лечении пациентов после ЧКВ — антитромботическая терапия, однако лечение антиагрегантами и антикоагулянтами способствует подавлению лишь части патологических процессов, которые активируются во время вмешательства на коронарных сосудах. В частности, эти препараты не устраняют полностью контактную активацию каскадных систем плазмы крови, с помощью которой протеиназы активируются на поверхности разрушенной атеросклеротической бляшки. Контактная активация — триггерный механизм, запускающий активацию всех пяти протеолитических систем плазмы крови: калликреин-кининовую, ренин-ангиотензиновую, свертывание, фибринолиз, комплемент. Следствием этого является увеличение риска и кровотечений, и тромбозов на фоне антитромботической терапии. Дополнительно повлиять на механизм контактной активации можно с помощью статинов, которые, помимо снижения выраженности воспаления за счет подавления выработки целого ряда цитокинов и молекул адгезии, обладают способностью стабилизировать последующие долговременные протеолитические процессы вследствие модуляции активности матриксных металлопротеиназ (ММП). Это очень важные моменты, поскольку высокий уровень ММП, в частности ММП-9, является независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца. Повышенный уровень ММП-9 имеет прогностическое значение в отношении развития рестенозов. Установлено, что у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) наблюдается значимое повышение уровня ММП-9 в коронарных артериях до и непосредственно после процедуры ЧКВ (А.С. Скоромная, 2013). Активность ММП-9 коррелирует с динамикой восстановления микроциркуляции миокарда, а степень ее снижения зависит от выраженности гиполипидемического действия статина, то есть, чем более «сильный» статин мы используем, тем более выраженное воздействие оказываем на этот значимый прогностический маркер.

Столь же клинически важным является и холестеринезависимый антитромботический эффект статинов. Установлено, что статины подавляют процесс конверсии протромбина в тромбин, снижая активность факторов V, VIIa и экспрессию рецептора PAR-1, что приводит к уменьшению содержания тканевого фактора (индуктора атеротромбоза) и снижению последующего образования активного тромбина. Кроме того, применение статинов способствует уменьшению содержания микрочастиц, которые высвобождаются из тромбоцитов, эндотелиальных клеток, моноцитов и поддерживают коагуляцию в крови. Антитромботический эффект статинов вызвал клинический интерес после появления результатов субанализа исследования JUPITER о беспрецедентной эффективности статинотерапии в профилактике венозного тромбоза и его последствий, в том числе и тромбозов легочной артерии, в широкой (более 17 тыс.) популяции больных. Согласно полученным данным длительный прием статина приводил к высокостатистическому снижению частоты тромбоза глубоких вен на 43%.

Очевидно, что антитромботический эффект статинов вносит значимый вклад в увеличение показателя выживаемости и отдаленных клинических исходов у пациентов с ОКС, в том числе — после ЧКВ, что было доказано в рандомизированных клинических исследованиях. Одним из первых крупных

исследований, в котором была показана польза ранней интенсивной статинотерапии при ОКС, стало исследование MIRACLE с использованием аторвастатина в дозе 80 мг. В сравнительных исследованиях IDEAL и PROVEIT-TIMI 22 аторвастатин в максимальной дозе 80 мг/сут продемонстрировал преимущества в снижении риска развития различных сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с симвастатином (20-40 мг/сут) и правастатином (40 мг/сут). Исследования эффектов статинотерапии при ОКС показали, что увеличение дозы статина не всегда приводит к дополнительному снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Так, в исследовании A to Z более интенсивный режим лечения симвастатином (80 мг/сут) не имел статистически достоверных преимуществ по сравнению с приемом симвастатина в дозе 40 мг/сут.

Таким образом, именно в исследованиях с оригинальным аторвастатином (Липримар®) были продемонстрированы преимущества интенсивной статинотерапии у пациентов с ОКС. Результаты этих исследований стали основанием для того, чтобы официально рекомендовать использование статинов в высоких дозах с первых часов развития ОКС независимо от исходного уровня липидов в крови.

В дальнейшем была показана польза рутинного применения высоких доз статинов (аторвастатина и розувастатина) перед вмешательствами у больных с ОКС, которая выражалась в снижении частоты перипроцедурного ИМ и других кардиальных осложнений. Сегодня этот подход также стал стандартным в лечении данной категории больных.

Следует обратить внимание, что понятие «высокоинтенсивная статинотерапия» подразумевает назначение высоких доз статинов с наиболее выраженным гиполипидемическим эффектом — аторвастатина (40, 80 мг) и розувастатина (20, 40 мг), что, в частности, отражено в современных рекомендациях по применению статинов у взрослых пациентов Американской ассоциации сердца и Американской коллегии кардиологов (2013).

Интерес к плейотропным эффектам статинов сегодня не ослабевает, и совершенно очевидно, что польза от их использования намного превышает возможные риски. Тем более удивительны данные украинских исследований, демонстрирующие крайне беспечное отношение врачей и пациентов к жизнеспасующей терапии после проведения процедуры ЧКВ. Восприятие процедуры реваскуляризации миокарда в качестве гарантии жизни и отсутствия в дальнейшем каких-либо осложнений — наиболее частое заблуждение, которое еще и сегодня широко распространено не только среди пациентов, но также среди терапевтов, семейных врачей и даже кардиологов.

По данным 2015 года, не более 46% пациентов с ишемической болезнью сердца с поражением коронарных артерий принимали статины через 3 мес после вмешательства, что свидетельствует о недооценке послеоперационных рисков. Профессор Е.А. Коваль отметила, что более чем в 50% случаев пациенты после ЧКВ принимают неевропейские генерики статинов, и это, по мнению лектора, создает дополнительные риски для данной категории больных и, возможно, является одной из причин низкой частоты достижения целевых уровней липидов. Более того, врачи часто используют неадекватные дозы статинов и при этом контролируют уровень общего холестерина вместо главной липидной цели — уровня холестерина липопротеинов низкой плотности. В совокупности эти факторы способствуют тому, что клинический эффект статинотерапии в общей популяции нивелируется.

Еще одна возможность дополнительного улучшения исходов у пациентов, перенесших ЧКВ, связана с применением средств нейрогуморальной модуляции. В качестве таких средств традиционно используют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция. Не следует забывать еще об одной важной возможности нейрогуморальной модуляции при ОКС — блокаде эффектов альдостерона. Известно, что высокий уровень альдостерона в крови является независимым предиктором смертности при остром ИМ (ОИМ), соответственно, его снижение должно обеспечивать дополнительную пользу у пациентов.

Важный вопрос: имеет ли значение, с помощью какого препарата мы достигаем снижения уровня альдостерона у больных ОИМ?

Для получения ответа на этот вопрос рассмотрим результаты клинических исследований с использованием при ОИМ препаратов из группы антагонистов альдостерона.

Острые эффекты антагониста минералокортикоидных рецепторов спиронолактона при ОИМ были изучены в исследовании ALBATROSS. В этом исследовании применение антагониста альдостерона у пациентов, поступивших в стационар в течение первых 72 ч после развития симптомов, не обеспечило преимуществ по сравнению со стандартной терапией в снижении показателя достижения комбинированной конечной точки, включавшей общую смертность, частоту остановки кровообращения с успешной реанимацией, развития жизнеугрожающих аритмий, определения показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора и повышения степени тяжести сердечной недостаточности (СН).

В то же время в исследовании REMINDER ранняя (в течение 24 ч) терапия эплереноном (Инспра®) в дозе 25-50 мг 1 раз в сутки при ОИМ с подъемом сегмента ST без СН приводила к достоверному снижению частоты достижения первичной конечной точки (время до первого события — смерть от сердечно-сосудистых причин, повторная госпитализация, устойчивая желудочковая тахикардия или фибрилляция, фракция выброса <40% или повышение уровня N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида — BNP/NT-proBNP) после месяца лечения (рис.). REMINDER — первое крупное исследование, продемонстрировавшее безопасность раннего применения эплеренона при ОИМ с титрацией дозы с 25 до 50 мг уже на 2-е сутки без предварительной оценки уровня калия.

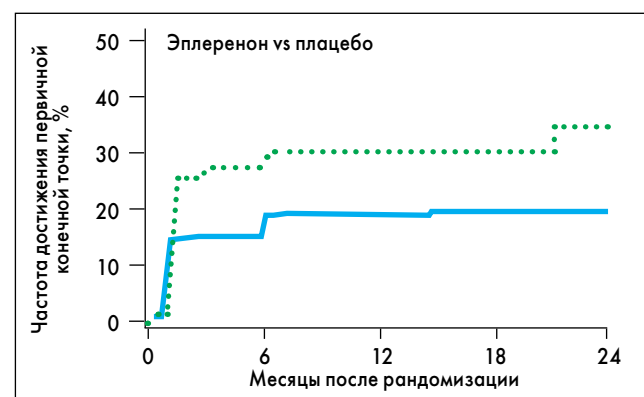


Рис. Снижение частоты достижения первичной конечной точки на фоне терапии эплереноном в исследовании REMINDER

Таким образом, добавление эплеренона на ранних этапах ведения пациентов с ОИМ без СН (или снижения фракции выброса левого желудочка <40%) в дополнение к ЧКВ и стандартной терапии можно рассматривать как подход, направленный на улучшение результатов вмешательства и исходов. Столь значимая разница в результатах двух исследований с применением различных антагонистов альдостерона свидетельствует о том, что преимущества терапии эплереноном при ОИМ обусловлены его уникальными свойствами, которые реализуются в виде важных клинических эффектов. Высокоэффективная блокада минералокортикоидных рецепторов с помощью эплеренона приводит к увеличению плотности капилляров и пролиферации эндотелиальных клеток-предшественников, мигрирующих в зону некроза и апоптоза эндотелия для его замещения. Это способствует улучшению эндотелиальной функции, что является важным моментом, когда речь идет о такой острой ситуации, как развитие ОИМ и проведение реваскуляризации миокарда. Кроме того, эффективное устранение гиперэкспрессии минералокортикоидных рецепторов ослабляет ремоделирование предсердий, снижая риск возникновения опасных аритмий. Эплеренон обладает способностью уменьшать экспрессию АПФ в ранние сроки развития ОИМ и, таким образом, происходит потенцирование его эффектов с эффектами ИАПФ, что обеспечивает дополнительные преимущества. В конечном итоге применение эплеренона снижает риск разрыва миокарда при ОИМ и способствует более быстрому формированию полноценного рубца.

Следует сделать вывод, что в современной клинической практике есть дополнительные возможности для улучшения прогноза у пациентов, перенесших ЧКВ. Использование этих возможностей продлевает жизнь пациентам с показаниями к реваскуляризации миокарда, поэтому подход к ведению таких больных не должен быть формальным.

Подготовила Наталья Очеретяная

ЛИПРИМАР МИРОВОЕ ПРИЗНАНИЕ

изучен в 400 клинических
исследованиях у более
80 000 пациентов¹⁴



СИЛА

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

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО

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

УВЕРЕННОСТЬ

ИЗУЧЕННЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ¹²⁻¹³
опыт, которому можно доверять

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

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

КОРОТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА.

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

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



За дополнительной информацией обращайтесь в
Представительство “Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн” в Украине,
03680, г. Киев ул. Амосова, 12, 12-13 этаж. Тел. (044) 291-60-50.
WUKLIP0214041



Липримар®

Аторвастатин кальций

Сила. Доказательство. Уверенность



Профилактика и лечение кровотечений на фоне антитромботической терапии

Эффективная профилактика и лечение тромботических осложнений являются одной из важнейших проблем, затрагивающих практически все области современной медицины. Сосудистые заболевания, онкологическая патология, инвазивные вмешательства, беременность и роды, инфекционные заболевания – это неполный перечень состояний, при которых отсутствие адекватного контроля коагулянтного статуса чревато тяжелыми, нередко фатальными, тромботическими последствиями.

Ежегодное обновление рекомендаций по использованию «классических» антитромботических препаратов и внедрение новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) позволяют сделать оптимистичные выводы о значительных успехах в данной области. Однако, как известно, любая медаль имеет две стороны. В ситуации, когда речь идет о тромбозах, обратная сторона этой «медали» имеет не меньшее, а в некоторых ситуациях (например, при urgentных хирургических вмешательствах, родах или острой сосудистой патологии) – даже большее значение для судьбы пациента, нежели первая.

Кровотечения

Данные статистики свидетельствуют о том, что применение любого, даже самого безопасного, антитромботического препарата может привести к развитию кровотечения. В частности, длительный прием варфарина при адекватном контроле международного нормализованного отношения (МНО) увеличивает риск развития кровотечений в 2 раза.

По результатам рандомизированных исследований, у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, риск возникновения клинически значимых кровотечений на фоне приема антагонистов витамина К варьирует от 2 до 13%, у пациентов с механическими клапанами прием препаратов ассоциируется с частотой кровотечений от 1 до 8,3%, при фибрилляции предсердий – от 0,1 до 6,6%. Использование гепаринов и фондапаринукса обуславливает развитие кровотечений в 1-3% случаев. На фоне приема лепаирудина частота клинически значимых геморрагических осложнений достигает 18,8%, аргатробана – 8,2-8,6%.

В исследованиях, посвященных изучению НОАК (RE-COVER, EINSSTEIN, AMPLIFY, Hokusai-VTE, RE-SONATE, RE-MEDY), – показано, что наряду с высокой антитромботической эффективностью терапия НОАК приводит к возникновению кровотечений в среднем в 3-5% случаев.

Несмотря на хорошую переносимость и высокую безопасность, существует риск развития кровотечений и на фоне приема антитромбоцитарных препаратов. Хорошо известным осложнением терапии АСК являются желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК): в метаанализе 14 рандомизированных исследований, посвященных эффективности АСК в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, относительный риск возникновения ЖКК составил 2,07, абсолютный прирост частоты ЖКК – 0,12% в год. В другом метаанализе ЖКК у пациентов, получавших АСК, были зафиксированы в 2,3% случаев.

В клиническом исследовании CAPRIE общая частота всех кровотечений у больных, получавших клопидогрель или АСК, составила 9,3%. Частота тяжелых кровотечений при применении данных препаратов была одинаковой.

Сочетание АСК и клопидогреля приводит к увеличению риска развития кровотечений. По данным исследований CURE, CHARISMA и ACTIVE, при добавлении к АСК клопидогреля в среднем относительный риск возникновения крупных кровотечений увеличивался на 38, 25 и 57% соответственно ($p < 0,001$).

Таким образом, любая терапия, направленная на снижение риска патологического тромбообразования, предполагает возможность развития геморрагического осложнения. И хотя статистика частоты возникновения кровотечений значительно уступает статистике, свидетельствующей о пользе препаратов, за каждым случаем стоит конкретная, зачастую urgentная ситуация, и врач должен быть готов к этой ситуации так же, как готов купировать острое тромботическое состояние.

Следует отметить, что рекомендаций по профилактике и лечению геморрагических осложнений в литературе немного. В данной статье собраны рекомендации из практических руководств европейских и американских профессиональных сообществ по профилактике и лечению кровотечений, связанных с приемом антитромботических препаратов. Эти данные представлены в виде сводных таблиц (табл. 1-9).

Первым шагом на пути выбора тактики ведения пациента является четкое определение степени тяжести развившегося кровотечения. Одним из наиболее признанных регистров, унифицирующих дефиниции кровотечений для кардиологических трайлов, является шкала GUSTO.

Стандартизированные типы кровотечений, согласно этой шкале, выглядят следующим образом.

Тип 0: нет признаков кровотечения.

Тип 1: кровотечение, которое не вызывает у пациента беспокойства и необходимости обращаться для лечения и госпитализации (например, кровоподтеки, гематомы, геморроидальные кровотечения, носовое кровотечение, гематомы). Этот тип кровотечений может включать эпизоды, когда пациент временно прекращает прием препаратов, не обращаясь к врачу.

Тип 2: любой клинически явный признак кровоизлияния (например, более выраженное кровотечение, чем можно было бы ожидать в данном клиническом случае), клинически значимое, но не отвечающее критериям типов

3 и 4 (связанных с аортокоронарным шунтированием – АКШ) или типа 5 (кровотечение с летальным исходом). Этот тип кровотечений требует диагностического исследования, госпитализации или лечения работником сферы здравоохранения. В частности, кровотечение должно соответствовать хотя бы одному из следующих критериев. Во-первых, это кровотечение требует вмешательства, определенного как медицинское профессиональное лечение или чрескожное вмешательство, необходимое для остановки или лечения кровотечения, в том числе временное или постоянное прекращение приема лекарственных средств. Примеры включают (но не ограничиваются) бинтование, пережатие, использование препаратов, прекращающих действие антикоагулянтов (например, витамин К, протамин), местные инъекции, целью которых является остановка или временное прекращение эффекта антитромбоцитарных, антикоагулянтных, фибринолитических агентов. Во-вторых, это кровотечение, приводящее к госпитализации или повышению уровня медицинской помощи, или увеличению срока пребывания в стационаре, или переводу в реанимационный блок. В-третьих, речь идет о кровотечении, требующем посещения врача и уточняющей диагностики: визуализирующей диагностики или лабораторного тестирования. Примеры включают (но не ограничиваются) определение гематокрита, коагулограммы, проведение эндоскопии, колоноскопии, компьютерной томографии. Посещение или телефонный звонок к лечащему врачу, в течение которого не проводится обследование или лечение кровотечения, последнее не относят ко 2 типу кровотечений.

Тип 3: клинические, лабораторные и/или визуализационные доказательства кровотечения с конкретными критериями, как указано ниже.

Тип 3-А:

– любая трансфузия с открытым кровотечением;

– открытое кровотечение со снижением уровня гемоглобина ≥ 3 – <5 г/дл (при условии, что последнее связано с кровотечением). Уровень гемоглобина должен быть скорректирован с помощью переливания эритроцитарной массы или цельной крови в объеме, который позволяет ожидать увеличения данного показателя на 1 г/дл.

Тип 3-Б:

– открытое кровотечение со снижением уровня гемоглобина ≥ 5 г/дл (при условии, что последнее связано с кровотечением). Уровень гемоглобина должен быть скорректирован путем переливания эритроцитарной массы или цельной крови в объеме, который позволяет ожидать увеличения данного уровня на 1 г/дл;



В.Ю. Жаринова

– тампонада сердца;
– кровотечение, требующее хирургического вмешательства для контроля состояния (за исключением стоматологических/носовых/кожных/геморрой);
– кровотечение, требующее введения вазоактивных веществ.

Тип 3-С:

– интракраниальное кровоизлияние (не включает микрокровооточивость), подтвержденное на вскрытии или при проведении визуализирующего исследования либо люмбальной пункции;

– периорбитальное кровотечение, приводящее к ухудшению зрения.

Тип 4: кровотечение, связанное с АКШ:

– периперативное внутричерепное кровотечение в течение 48 ч;

– необходимость повторной стернотомии для контроля кровотечения;

– трансфузия ≥ 5 единиц цельной крови или эритроцитарной массы в течение 48-часового периода;

– кровотечение из дренажной трубки ≥ 2 л в течение 24-часового периода;

– кровотечение, которое происходит во временной привязке к АКШ (в течение 48-часового периода), но не отвечает критериям 3 и 4 типа, не будет классифицировано как событие.

Тип 5: фатальное кровотечение – кровотечение, которое непосредственно приводит к летальному исходу без другой объяснимой причины. Фатальные кровотечения классифицируются как определенные или вероятные следующим образом.

– Возможное фатальное кровотечение (**тип 5а**) – кровотечение, которое клинически подозревается в качестве причины смерти, но не наблюдалось непосредственно, не подтверждено на вскрытии или не визуализировано другими способами.

Дефиниции, характеризующие необходимую скорость стабилизации ситуации:

– не urgentная – восстановительные мероприятия необязательны либо планируются на период более 12-24 ч;

– urgentная (без кровотечения – хирургическое вмешательство) – восстановительные мероприятия должны быть проведены в течение 6-12 ч;

– urgentная (с кровотечением) – восстановительные мероприятия проводятся незамедлительно.

Таблица 1. Дозы протамина сульфата для нейтрализации действия гепарина или НМГ		
Агент	Период полувыведения	Доза протамина сульфата
Стандартный гепарин	1-2 ч	Максимальная доза – 50 мг – 1 мг на каждые 100 Ед гепарина, полученного в предыдущие 2-3 ч – Через 2 ч – определение тромбинового времени и принятие решения о необходимости дальнейшего продолжения терапии
Эноксапарин	4,4 ч	1 мг на каждые 1 мг препарата, полученного в предыдущие 8 ч
Дальтепарин	2,2 ч	1 мг на каждые 100 Ед препарата, полученного в предыдущие 8 ч
Тинзапарин	3,9 ч	1 мг на каждые 100 Ед препарата, полученного в предыдущие 8 ч
NB! Период полувыведения препаратов более длительный при подкожном введении для всех агентов, поэтому должен осуществляться мониторинг активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ) для гепарина или уровень анти-Ха активности для НМГ каждые 3 ч с повторным введением протамина при продолжающемся кровотечении.		

Таблица 2. Тактика ведения пациентов, принимающих ингибиторы P2Y12-рецепторов – клопидогрель, тиклопидин, прасугрел		
Не ургентная ситуация	Ургентная ситуация (не связанная с кровотечением)	Ургентная ситуация (с кровотечением либо предполагаемым хирургическим вмешательством)
– Отмена препарата за 5-10 дней до манипуляции	– Лабораторное тестирование функции тромбоцитов (Plavix inhibitor test) – Принять решение о необходимости трансфузии тромбоцитарной массы (1 единица) при результатах теста <195 PRU и высоком риске возникновения кровотечения во время процедуры	– алгоритм HASHTI – Лабораторное тестирование функции тромбоцитов – Трансфузия тромбоцитарной массы (1 единица) для критических ситуаций (в случае нейрохирургической операции либо операции на глазах), в других случаях введение не требуется – Введение десмопрессина как альтернативы тромбоцитарной массе – В случае некомпенсированной ситуации – консультация гематолога

Таблица 3. Восстановительные мероприятия на фоне приема НМГ либо фондапаринукса		
Не ургентная ситуация	Ургентная ситуация (не связанная с кровотечением)	Ургентная ситуация (с кровотечением либо предполагаемым хирургическим вмешательством)
– Принятие решения о необходимости изменения терапевтической стратегии – При однократном приеме препарата – прием плановой дозы – При двукратном приеме препарата – отмена вечерней дозы накануне вмешательства	– Тактика выжидания в течение 12-24 ч, если возможно – Выбор протамина сульфата при высоком риске кровотечения (1 мг на каждые 1 мг эноксапарина)	– алгоритм HASHTI – Протамина сульфат (1 мг на каждые 1 мг эноксапарина) – Не доказана эффективность факторов VIIa, протромбина, протромбинового комплекса, свежезамороженной плазмы
Примечание. Фондапаринукс не имеет специфических антидотов. В случае необходимости используется 30 мг/кг фактора VIIa для жизнеугрожающих кровотечений (не доказана эффективность).		

Таблица 4. Тактика ведения пациентов, принимающих ингибиторы IIb/IIIa-рецепторов		
Не ургентная ситуация	Ургентная ситуация (не связанная с кровотечением)	Ургентная ситуация (с кровотечением либо предполагаемым хирургическим вмешательством)
– Отмена препарата, выводится в течение 2-4 ч	– Период ожидания 2-4 ч до полной элиминации препарата – Если количество тромбоцитов менее 20000/мл, провести трансфузию тромбоцитарной массы (1 единица)	– алгоритм HASHTI – Трансфузия тромбоцитарной массы (1 единица) в экстренной ситуации либо при выраженном кровотечении

Таблица 9. Тактика ведения пациентов, принимающих варфарин		
Не ургентная ситуация	Ургентная ситуация (не связанная с кровотечением)	Ургентная ситуация (с кровотечением либо предполагаемым хирургическим вмешательством)
– Отмена препарата за 5 дней до процедуры – За день до процедуры МНО должно составлять 1-2. Если МНО >1,5 – ввести 1-2 мг витамина К	– Если процедура может быть отсрочена, на 6-24 ч вводится витамин К в дозе 5-10 мг В других случаях: – концентрат протромбинового комплекса 30-50 Ед/кг или свежезамороженная плазма 10-30 мл/кг; если МНО составляет >1,5, повторить через 6 ч; если МНО в норме – ввести 5-10 мг витамина К	– алгоритм HASHTI – Витамин К в дозе 5-10 мг, в случае необходимости повторить через 12 ч – Концентрат протромбинового комплекса 30-50 Ед/кг или свежезамороженная плазма 10-30 мл/кг, в случае необходимости повторить через 6 ч

Таблица 5. Тактика ведения пациентов, принимающих АСК		
Не ургентная ситуация	Ургентная ситуация (не связанная с кровотечением)	Ургентная ситуация (с кровотечением либо предполагаемым хирургическим вмешательством)
– Отмена препарата за 2 дня до манипуляции – АСК не отменяется пациентам с кардиоваскулярной патологией	– Лабораторное тестирование функции тромбоцитов и оценка риска (в первую очередь при ожидаемой нейрохирургической операции либо операции на глазах)	– алгоритм HASHTI – Лабораторное тестирование функции тромбоцитов – Трансфузия тромбоцитарной массы (1 единица) для критических ситуаций (в случае нейрохирургической операции либо операции на глазах), в других случаях введение не требуется – Введение десмопрессина как альтернативы тромбоцитарной массе – В случае некомпенсированной ситуации – консультация гематолога
Примечание. Стандартный тромбоцитный концентрат, приготовленный из одной дозы консервированной крови объемом 450 мл, содержит не менее 55х10 ⁹ тромбоцитов. Такое количество считается одной единицей тромбоцитного концентрата, переливание которой должно увеличивать количество тромбоцитов в циркуляции реципиента с площадью поверхности тела 1,8 м ² примерно на 5-10х10 ⁹ /л при отсутствии у него признаков кровотечения.		

Таблица 6. Восстановительные мероприятия на фоне приема бивалирудина. Лабораторный контроль: АЧТВ для мониторинга, также может быть использовано экариновое время либо активированное время свертывания крови		
Не ургентная ситуация	Ургентная ситуация (не связанная с кровотечением)	Ургентная ситуация (с кровотечением либо предполагаемым хирургическим вмешательством)
– Короткий период полувыведения (25 мин) – Протеолитически расщепляется, выводится почками	– Если процедура плановая – Отложить до контроля лабораторных показателей и их нормализации	– алгоритм HASHTI – Нет антидота – Возможно проведение гемодиализа, но последний выполняется редко в связи с коротким периодом полувыведения препарата – Возможно введение фактора VIIa только при жизнеугрожающих интракраниальных кровотечениях

Таблица 7. Тактика ведения пациентов на фоне терапии НОАК		
Незначительное кровотечение	Кровотечение средней тяжести	Жизнеугрожающая ситуация
– Задержать либо отменить прием очередной дозы препарата – Пересмотреть сопутствующую терапию	– Механическая компрессия – Эндоскопический гемостаз при гастроинтестинальном кровотечении – Восполнение жидкости – Эритроцитарная масса (если необходимо) – Свежезамороженная плазма – Тромбоцитарная масса (при количестве тромбоцитов <60000/мл) – Транексамовая кислота – можно рассматривать как адьювантную терапию – Десмопрессин можно рассматривать в особых случаях (коагулопатии или тромбопатии) – Возможен диализ	– Концентрат протромбинового комплекса 50 Ед/кг (с дополнительными 25 Ед/кг, если есть клиническая необходимость) – Активированный концентрат протромбинового комплекса 50 Ед/кг; макс. 200 Ед/кг/сут): – Активированный фактор VII (rFVIIa; 90 мкг/кг), нет данных о дополнительном преимуществе

Таблица 8. Лабораторные критерии влияния НОАК на состояние свертывающей системы крови						
Препарат	АЧТВ	МНО	Ха фактор	Фибриноген	Тромбиновое время	Тромбоциты
НМГ	0 или ↑	0	↑↑	0	0	0
Варфарин	0 или ↑	↑↑	0	0	0	0
Ингибитор Ха фактора	0 или ↑	0 или ↑	↑↑	0	0	0
Дабигатран	↑↑	0 или ↑	0	0	↑↑	0
Примечание: 0 – отсутствует влияние; ↑ – незначительное или умеренное влияние; ↑↑ – выраженное влияние.						



Профилактика и лечение кровотечений на фоне антитромботической терапии

Продолжение. Начало на стр. 20.

Кровотечения, требующие трансфузионной терапии или хирургического вмешательства, либо исходом которых является госпитализация или смерть, классифицируются как значимые. Эти кровотечения требуют немедленной отмены антикоагулянтов.

Основные принципы ведения пациентов с кровотечениями, связанными с приемом антитромботических средств, обозначены аббревиатурой HASHTI.

Hold further doses of anticoagulant — принятие решения о прерывании приема и дозе антикоагулянта.

Consider Antidote — выбор антидота.

Supportive treatment — выбор поддерживающей терапии:

- восполнение объема, инотропные средства, если есть необходимость;
- оптимальная оксигенация.

Haemostatic measure — меры по ликвидации кровотечения:

- локальные средства ликвидации кровотечения (фибриновый клей, герметик, гемостатические агенты, локальное использование аминокaproновой или транексамовой кислоты);

- системные гемостатические средства (внутривенное использование транексамовой кислоты);

- хирургическое вмешательство;
- интервенционная радиология, эмболизация и т.д.

Transfusion — трансфузия:

- эритроцитарной массы, криопреципитата, свежезамороженной плазмы;
- концентраты факторов VIIa, протромбина, протромбинового комплекса.

Investigate for bleeding source — индикация источника кровотечения.

Стратегия ведения пациентов на фоне антитромбоцитарной терапии

Антитромбоцитарные препараты:

- ингибиторы ЦОГ-1 — АСК, дипиридамол;
- ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов — клопидогрель, тиклопидин, прасугрел, тикагрелор;
- ингибиторы GPIIb/IIIa-рецепторов — эптифибатид, тирофибан.

1. Период полувыведения:

- клопидогрель, тиклопидин, прасугрел, тикагрелор — 7-10 ч;
- низкая доза АСК (100-150 мг/сут) — 2-4,5 ч;
- высокая доза АСК (более 4000 мг) — 15-30 ч.

2. Обратимость эффекта: АСК, клопидогрель, тиклопидин, прасугрел ингибируют функцию тромбоцитов необратимо, на весь период жизни клеток. Длительность эффекта — 7-10 дней, до образования новой генерации тромбоцитов:

- тикагрелор обратимо ингибирует агрегационную активность тромбоцитов, после выведения препарата функция тромбоцитов восстанавливается. Период полувыведения препарата и активных метаболитов — 7-9 ч.

3. Циркулирующие в крови препараты могут ингибировать функцию вводимых инфузионно тромбоцитов.

4. При назначении препаратов необходимо учитывать длительность действия:

- риск окклюзии коронарного металлического стента в течение 3 мес после установки;

- при установке покрытого стента длительность периода потенциального риска окклюзии увеличивается до 1 года;

- в случае сомнительной эффективности антитромбоцитарной терапии необходима консультация кардиолога;

- во многих случаях риск развития вторичных тромбозов превышает риск потенциальных кровотечений.

Кровотечение на фоне терапии НОАК

Прежде чем принять решение о тактике ведения пациента, необходимо:

1. Уточнить время последнего приема препарата.

2. Определить уровень креатинина (клиренс), гемоглобина, лейкоцитов.

3. Определить показатели коагулограммы.

На сегодняшний день в стадии клинических испытаний находятся специфические антидоты НОАК.

Идаруцизумаб представляет собой гуманизированный фрагмент моноклонального антитела, сродство которого к дабигатрану в 350 раз превышает сродство дабигатрана к тромбину. Идаруцизумаб и идаруцизумаб-дабигатрановые комплексы выводятся почками, как дабигатран. После внутривенного введения период полужизни идаруцизумаба составляет около 45 мин у пациентов с нормальной функцией почек. Его эффективность и безопасность в настоящее время оцениваются в III фазе исследования REVERSE-AD с участием пациентов, нуждающихся в срочной нейтрализации эффекта дабигатрана. Идаруцизумаб вводится в дозе 5 г в виде двух внутривенных болюсов по 2,5 г каждый. Препарат вводят в течение 5-10 мин с интервалом между введениями 15 мин. Эффективность нейтрализующего эффекта препарата оценивается на основании результатов лабораторных исследований тромбинового времени и экаринового теста.

Результаты обследования первых 90 пациентов показали высокую эффективность идаруцизумаба: через 4 ч после введения препарата эффект был достигнут у 100% больных. В течение нескольких дней после введения у 5 пациентов развились нефатальные тромботические осложнения.

Андексанет альфа представляет собой рекомбинантную модифицированную молекулу Ха фактора. Андексанет служит для нейтрализации эффекта пероральных ингибиторов Ха фактора. При исследовании препарата с участием здоровых добровольцев в возрасте 50-75 лет внутривенное болюсное

введение андексанета в дозе 400 или 800 мг в 90% случаев позволяло достичь нейтрализации активности аписабана и ривароксабана. Более устойчивый эффект наблюдался в случае, когда после болюсного введения продолжалась 2-часовая внутривенная инфузия андексанета в дозе 4 и 8 мг/мин соответственно. Эффективность и безопасность андексанета для контроля серьезных кровотечений у пациентов, получавших ривароксабан, аписабан и эдоксабан, изучаются в исследовании ANNEXA-4.

Цирапарантаг (PER977)

Синтетическая катионная молекула цирапарантаг потенциально рассматривается как универсальный антидот для всех классов антикоагулянтов, включая НМГ и НОАК. На сегодняшний день продолжаются исследования I фазы по изучению эффективности молекулы для нейтрализации антикоагулянтного эффекта различных представителей группы НОАК.

Потенциальные показания к назначению антидотов

Использование антидотов не является частью обязательной программы при предотвращении либо остановке кровотечения и ограничено следующими ситуациями.

Показания для использования

1. Жизнеугрожающие кровотечения: интракраниальное, симптомное либо прогрессирующее экстрадуральное кровотечение, кровотечение в сложной для проведения компенсационных мероприятий зоне.

2. Кровотечение в недоступном месте либо в критическом органе: интраспинальное, перикардальное, интраорбитальное, легочное, ретроперитонеальное, внутримышечное с синдромом сдавления.

3. Персистирующее массивное кровотечение, несмотря на принимаемые меры, либо высокий риск повторного кровотечения в связи с нарушением выведения или введенной избыточной дозой НОАК.

4. Необходимость urgentного хирургического вмешательства, ассоциированного с высоким риском развития кровотечения, которое не может быть отсрочено до момента полного выведения препарата.

5. Срочное хирургическое вмешательство у пациентов с высоким риском перипроцедурального кровотечения (нейрохирургические вмешательства, люмбальные пункции, операции на сердце, печени и других крупных органах).

Антидоты потенциально полезны при необходимости urgentного хирургического вмешательства у пациентов с острой почечной недостаточностью.

Не используются при:

- гастроинтестинальных кровотечениях, поддающихся остановке с помощью локальных мероприятий;
- высоком уровне антикоагулянта, не осложненном кровотечением;

- возможности отсрочки хирургического вмешательства до естественного выведения антикоагулянта из организма.

Лабораторные исследования

Для решения вопроса о целесообразности применения антидотов и наличии причинно-следственной связи кровотечения с приемом НОАК необходимо придерживаться следующей тактики:

- уточнение времени приема препарата;
- определение клиренса креатинина.

Применение антидота не целесообразно, если время, прошедшее после приема последней дозы, превышает 24 ч у пациентов с нормальной функцией почек. Исключением из данного правила являются случаи urgentного жизнеугрожающего кровотечения (интракраниального), расслаивающих аневризм аорты и т.д. у пациентов, принимавших НОАК. У этой категории больных антидот может быть введен до оценки лабораторных показателей.

При клиренсе креатинина <30 мл/мин желательно определение уровня препарата в крови либо проведение тестов, характеризующих специфические изменения коагулограммы. Это же касается случаев, когда время последнего приема препарата составляет менее 24 ч.

Большое значение имеет определение лабораторных показателей коагулограммы при необходимости дифференцировки принятого препарата в случае, когда пациент находится без сознания либо не может точно назвать принимаемый препарат. Различное влияние НОАК на стандартные показатели коагулограммы — протромбиновое время, активированное частичное протромбиновое время (АЧТВ) и тромбиновое время (табл. 8) — позволяет с высокой степенью вероятности отличить блокатор Ха фактора от ингибитора тромбина и вовремя принять необходимые меры для остановки кровотечения. Существуют более специфические тесты для количественной оценки концентрации лекарственного средства. К ним относятся хромогенный анализ экаринового времени для дабигатрана и хромогенный анализ анти-FXa для ривароксабана, аписабана и эдоксабана. К сожалению, такие исследования доступны только в крупных специализированных лабораториях, однако они важны для пациентов с тяжелыми кровотечениями, поскольку выявленная концентрация лекарственного средства, соответствующая >50 нг/мл, оправдывает назначение антидота без необходимости проведения дополнительных обследований.

Таким образом, обобщенные и представленные в статье данные свидетельствуют о наличии достаточно четких алгоритмов профилактики и лечения кровотечений у пациентов, получающих антитромботическую терапию. Это является показателем возможности минимизации риска развития осложнений данного вида терапии и дополнительным аргументом в пользу необходимости ее назначения.

Н.Н. Перепелюк, к. мед. н., кафедра внутренней медицины № 2 Одесского национального медицинского университета

Длительный контроль артериальной гипертензии с помощью фиксированной комбинации гипотензивных средств с точки зрения органопroteкции и комплайенса

Эффективная антигипертензивная терапия – это не только улучшение качества жизни пациентов и уменьшение количества дней нетрудоспособности, но и снижение риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений и, в конечном итоге, – увеличение продолжительности жизни.

Что в первую очередь определяет успешность антигипертензивной терапии?

1. **Ее долговременность.** Эпизодическое медикаментозное снижение кризовых значений артериального давления (АД) с точки зрения долговременной перспективы пациента ничтожно. Артериальная гипертензия – это следствие длительного действия факторов образа жизни и психофизиологической предрасположенности пациента и, в конечном итоге, – это часть образа жизни.

2. **Удобство приема,** определяющее в большой мере склонность пациента к длительному и регулярному использованию определенного гипотензивного средства. Этому требованию соответствуют большинство фиксированных комбинаций гипотензивных средств. Одним из наиболее востребованных является сочетание ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и пролонгированного дигидропиридинового антагониста кальция (АК) амлодипина.

3. **Влияние на прогноз.** Существует доказательная база, демонстрирующая снижение общей и кардиоваскулярной смертности как для ряда ИАПФ, например, для лизиноприла (исследования ALLHAT, ATLAS, EUCLID, GISSI-3), периндоприла (EUROPA, PROGRESS, ADVANCE), рамиприла (CARE, RACE, HOPE, SECURE, REIN), так и для АК амлодипина (PRAISE-1,2, PREVENT, ALLHAT, VALUE, CAMELOT), а также для комбинаций указанных выше ИАПФ и амлодипина: периндоприл + амлодипин (ASCOT-BPLA), лизиноприл + амлодипин (HAMLET, ALFESS), рамиприл + амлодипин (RAMONA, ATAR).

Влияние комбинации ИАПФ и АК на прогноз реализуется за счет органопротекторных свойств этих препаратов. Основными органопротекторными эффектами ИАПФ являются:

- **кардиопротекторный** (регрессия гипертрофии миокарда, антиишемическое действие);
- **вазопротекторный** (усиление эндотелийзависимой вазодилатации, торможение пролиферации гладкой мускулатуры артерий);
- **нефропротекторный** (снижение внутривисцерального давления, торможение пролиферации и гипертрофии мезангиальных клеток, уменьшение синтеза компонентов мезангиума);
- **метаболический** (повышение чувствительности периферических тканей к инсулину).

Протекторные эффекты амлодипина дублируют таковые, свойственные ИАПФ, реализуясь за счет иных регуляторных механизмов.

Нами было проведено исследование фиксированной комбинации ИАПФ рамиприла и пролонгированного дигидропиридинового АК амлодипина (Хартил-АМ) с точки зрения выявления ранее не изученных органопротекторных эффектов, а также влияния на комплаиенс, т.е. склонность пациента к долговременному приему препарата.

Хартил-АМ изучен в ряде исследований.

Нами было предложено оценить кардиопротекторный эффект в кратковременной перспективе по динамике диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), оцениваемой во время стандартного эхокардиографического исследования, нефропротекторный эффект – по динамике микроальбуминурии, определяемой с помощью тест-полосок.

Что касается комплайенса, то убедительные данные превосходства препарата Хартил-АМ над другими фиксированными комбинациями (лизиноприл + амлодипин) были получены ранее. Мы же решили оценить комплаиенс пациентов при приеме препарата Хартил-АМ

Таблица. Результаты сравнительного анализа диастолической дисфункции ЛЖ и степени выраженности протеинурии до лечения и через 1 мес от начала терапии					
Группа	1-я группа (Хартил-АМ) до лечения	1-я группа (Хартил-АМ) после лечения	2-я группа до лечения	2-я группа после лечения	P
Показатель					
Е/А	0,68±0,14	0,88±0,07	0,7±0,11	0,82±0,12	>0,05
Протеинурия	++	+/-	++	+	
Протеинурия, мг/л	106±34,2	18,4±10,4	108±20,2	39,5±5,8	<0,05

в среднесрочной перспективе в сравнении с несколькими различными гипотензивными средствами.

Следует отметить, что исследование изначально планировалось как прикладное, легко реализуемое в реальной клинической практике, не требующее для проведения значительных материальных и временных ресурсов. Все процедуры исследования, включающие отбор пациентов, эхокардиографическое исследование (дважды), анализ мочи с помощью тест-полосок (дважды), назначение терапии и отсроченное телефонное интервьюирование осуществлялись в процессе повседневной практической работы.

На протяжении 8 мес обследовано 68 пациентов с гипертонической болезнью II стадии, возраст пациентов – 40-75 лет, средний возраст – 54,6±5,7 года. У всех больных при ЭхоКГ верифицирована гипертрофия миокарда ЛЖ. Сопутствующая патология: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения II-IV функционального класса (22%), ожирение (47%), сахарный диабет 2 типа (28%), клинически значимый распространенный остеопороз (18%).

В исследование включались только пациенты с синусовым ритмом и I типом диастолической дисфункции ЛЖ, т.е. с соотношением пиков Е/А <1 (отношение максимальной скорости раннего наполнения к максимальной скорости позднего наполнения), определяемым при трансмитральном импульсном доплеровском исследовании. В результате исходного обследования 15 пациентов со 2-3 типом диастолической дисфункции были исключены из исследования.

Остальные 53 пациента были разделены на 2 группы. Пациенты 1-й группы получали Хартил-АМ 5/5 (5 мг рамиприла и 5 мг амлодипина) или 10/5 (10 мг рамиприла и 5 мг амлодипина). Пациенты 2-й группы принимали другие гипотензивные препараты, в том числе фиксированные комбинации: лизиноприл + амлодипин 10/5 или 20/5, моксонидин 0,4 или 0,6 мг, периндоприл + индапамид, периндоприл + амлодипин 10/5, периндоприл + индапамид + амлодипин 10/1,5/5.

Исходно выполнялась ЭхоКГ с определением диастолической функции ЛЖ по показателю Е/А трансмитрального кровотока, а также определялась протеинурия с помощью полосок Multistix 10 SG. Примерно через 1 мес повторно оценивались соотношение Е/А и протеинурия с помощью тест-полосок.

На протяжении около 1 мес все пациенты получали гипотензивную терапию, позволившую достичь целевых значений АД. Полностью выполнили процедуры исследования 39 пациентов (14 больных не явились для повторного обследования): 20 пациентов 1-й группы и 19 – 2-й. Результаты сравнительного анализа диастолической дисфункции ЛЖ и степени выраженности протеинурии до лечения и через 1 мес от начала терапии представлены в таблице.

Следует отметить, что пациентам, прошедшим повторное обследование в период примерно 1 мес от начала исследования, развязался положительный эффект достижения и удержания целевых значений АД, а также (в доступной форме) – положительные кардио- и нефропротекторные сдвиги.

Оценка комплайенса осуществлялась следующим образом: 10 пациентов, принимавших препарат Хартил-АМ (1-я группа), и 10 больных, получавших другие гипотензивные средства (2-я группа), были проинтервьюированы по телефону через 2, а затем 3 мес от начала исследования. После стандартных вопросов

(«Как Вы себя чувствуете? Каков уровень АД? Когда Вы в последний раз его измеряли?») задавался следующий вопрос в такой формулировке: «Перечислите, пожалуйста, принимаемые Вами препараты, чтобы я мог определить необходимость в коррекции доз».

Если в перечне перечисляемых препаратов присутствовало основное гипотензивное средство (Хартил-АМ, другая фиксированная комбинация, моксонидин), комплаиенс считался полным, при отсутствии упоминания – нулевым.

На «комплаиенсный» вопрос точно ответили 8 пациентов 1-й группы и 7 пациентов 2-й группы, что позволяет предположить наличие достаточно высокого комплаиенса относительно гипотензивной терапии.

Таким образом, гипотензивная терапия, позволяющая достичь целевых значений АД у пациентов с гипертонической болезнью II ст., на протяжении 1 мес сопровождается кардиопротекторным эффектом в виде тенденции к улучшению диастолической функции ЛЖ.

Нефропротекторный эффект фиксированной комбинации рамиприл + амлодипин (Хартил АМ) через 1 мес достоверно превышает таковой при использовании других фиксированных комбинаций антигипертензивных средств или гипотензивной монотерапии.

Достижение целевых значений АД с помощью фиксированной комбинации антигипертензивных средств или антигипертензивной монотерапии совместно с демонстрацией пациенту динамики диастолической функции ЛЖ и степени уменьшения альбуминурии является мощным фактором сохранения комплайенса.

Список литературы находится в редакции.



БІЛЬШЕ, НІЖ ПРОСТЕ ПОЄДНАННЯ
Хартил® АМ
РАМИПРИЛ+АМЛОДИПІН

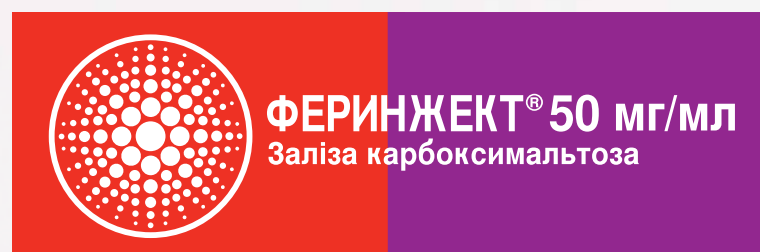
Показання: Лікування артеріальної гіпертензії. Протипоказання, пов'язані із застосуванням рамиприлу та амлодипіну: ангіоневротичний набряк, виражений двобічний стеноз ниркових артерій, артеріальна гіпотензія, підвищена чутливість до діючої речовини, стеноз устя аорти, нестабільний гемодинамічний стан 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



Світ чекає на нього

Його світ не повинен залежати від дефіциту заліза.
Його світ має належати його родині, онукові та улюбленим справам.
Ваш вибір феротерапії може визначити, яким саме буде його світ.
Феринжект® ефективно відновить його рівень заліза
та поверне до прогулянок з онуком якнайшвидше.¹⁻³



Коротка інструкція для медичного застосування препарату Феринжект®. Діюча речовина: 1 мл розчину містить 180 мг заліза карбоксимальтози, що еквівалентно 50 мг заліза. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій та інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Антианемічні засоби для парентерального введення. Препарати заліза (III). Код АТС В03АС01. **Показання.** Феринжект® застосовують при залізодефіцитних станах пацієнтам, яким не можуть бути призначені пероральні препарати заліза або у разі їх неефективності. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або інших компонентів препарату; анемія, не пов'язана з дефіцитом заліза, наприклад мікроцитарна анемія; наявність ознак перенасичення організму залізом або порушення процесу утилізації заліза. **Застосування в період вагітності.** Препарат застосовують під час вагітності після оцінки співвідношення ризик/користь та у разі крайньої необхідності. Дефіцит заліза, що виникає у I триместрі вагітності, може лікуватися пероральними формами заліза. Застосування препарату Феринжект® повинно обмежуватися II та III триместром вагітності. **Фармакологічні властивості.** Феринжект® містить залізо у стабільному комплексі легкозасвоюваного заліза, завдяки чому кількість слабозв'язаного заліза (також відомого як нестійке та вільне залізо) дуже невелика. **Побічні реакції.** Часто ($\geq 1/100$, $> 1/10$). З боку нервової системи: головний біль, запаморочення. З боку судинної системи: артеріальна гіпертензія. З боку травного тракту: нудота. Реакції у місці введення: печіння у місці інфузії, біль, гематома, зміна кольору, екстравазація. **Лабораторні показники:** підвищення аланінамінотрансферази. З боку обміну речовин: гіпофосфатемія. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Віфор (Інтернешнл) Інк., Швейцарія. **Р.п. МОЗ України:** №UA/13356/01/01 від 22.11.2013.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Коррекция железодефицитных состояний как актуальное направление в лечении хронической сердечной недостаточности

По материалам VI научно-практической конференции Украинской ассоциации специалистов по сердечной недостаточности

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является заболеванием, ассоциированным с целым рядом осложнений и коморбидных состояний, среди которых о железодефиците, к сожалению, вспоминают не в первую очередь. Тем не менее данная проблема у пациентов с ХСН является актуальной в практике каждого врача-интерниста. Так, распространенность железодефицитных состояний среди пациентов с ХСН по оценкам разных авторов составляет от 10 до 50% и зависит от состава изучаемой популяции, тяжести ХСН и используемых критериев оценки степени анемии. Общеизвестно, что железодефицит ухудшает прогноз, осложняет течение кардиологических заболеваний и увеличивает смертность. Вместе с этим, кардиологи и терапевты недостаточно информированы относительно патогенетических механизмов развития дефицита железа на фоне ХСН и современных подходов к его коррекции у данной категории пациентов.

Ответы на наиболее актуальные вопросы коморбидности железодефицитных состояний и ХСН были изложены в докладе **руководителя отдела сердечной недостаточности ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско НАМН Украины, модератора рабочей группы по сердечной недостаточности Ассоциации кардиологов Украины, доктора медицинских наук, профессора Леонида Георгиевича Воронкова.**



— К сожалению, многие практикующие врачи недостаточно ориентированы в механизмах обмена железа в организме, что иногда является причиной неточной трактовки результатов лабораторных анализов и последующего не вполне адекватного назначения лекарственных препаратов. В связи с этим хотелось бы напомнить о некоторых **ключевых звеньях метаболизма железа в организме**, представляющего собой крайне динамичный процесс.

Итак, сбалансированная ежедневная диета содержит около 12-18 мг железа, из которых всасывается лишь 1-2 мг. В ходе процесса всасывания в клетках слизистой оболочки тонкой кишки двухвалентное железо Fe^{2+} превращается в трехвалентное Fe^{3+} для того, чтобы быть включенным в состав трансферрина и в дальнейшем транспортироваться по всему организму. Трансферрин отвечает за транспортировку не только всосавшегося в кишечнике железа, но и железа, поступающего из разрушенных эритроцитов для повторного использования. Хранение железа в организме происходит преимущественно в виде ферритина, содержащегося практически во всех клетках организма с преобладанием в предшественниках эритроцитов в красном костном мозге, макрофагах и ретикулоэндотелиальных клетках печени. Важно отметить, что в период насыщения организма железом (когда все молекулы трансферрина «заполнены»), уровень всасывания железа в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) снижается. Напротив, при сниженных запасах железа, степень его абсорбции увеличивается настолько, что поглощение становится более активным, чем в условиях достаточных запасов.

Железодефицит остается наиболее частой причиной анемии в мире и является, к сожалению, нередким спутником ХСН. В целом, **железодефицит можно разделить на абсолютный (истинный) и относительный (функциональный).** Абсолютный дефицит железа при ХСН, как правило, сопряжен с гипохромной анемией и обусловлен недостаточным всасыванием железа (отек и утолщение стенок кишечника, ухудшение кровоснабжения органов ЖКТ,

проявления анорексии) и/или микропотерями крови (прием ацетилсалициловой кислоты или антикоагулянтов). Относительный железодефицит заключается в нехватке железа для эритропоэза при наличии его достаточных запасов в организме. Такая форма дефицита может сопровождать ряд патологических состояний, среди которых онкозаболевания, хроническая почечная недостаточность, заболевания соединительной ткани и, конечно же, ХСН. При указанных состояниях в организме резко возрастает уровень провоспалительных цитокинов (IL-1, 6, 8; TNF), блокирующих транспорт железа, захваченного энтероцитами, а также высвобождение депонированного элемента из клеток ретикулоэндотелиальной системы.

Высокая значимость железодефицита для пациентов с ХСН обусловлена, в первую очередь, его способностью ухудшать прогноз выживаемости и снижать качество жизни пациентов, что было продемонстрировано в достаточно большом количестве исследований последних лет. Так, в проспективном наблюдении 546 пациентов с ХСН на протяжении 3 лет (Jankowska E., 2010) группа пациентов с железодефицитом продемонстрировала значительно меньшую выживаемость по сравнению

с пациентами с нормальным уровнем железа вне зависимости от наличия анемии, причем особую ценность этому исследованию придает тот факт, что пациенты без анемии в 32% случаев имели железодефицит. В исследовании Comin-Colet J. et al., 2013) с участием 552 пациентов была показана способность железодефицита снижать качество жизни пациентов. При этом у пациентов с ХСН на фоне дефицита железа отмечались более низкие показатели качества жизни (higher scores reflect worse HRQoL), оцененные с помощью опросника MLHFQ (Minnesota Living with Heart Failure questionnaire), чем у больных с нормальными показателями обмена железа.

Какие же показатели обмена железа у пациентов с ХСН можно считать нормальными? И как распознать железодефицит при ХСН? Согласно последним данным, **критериями абсолютного железодефицита должны служить:**

- ферритин в плазме:
 - мужчины — <30 мкг/л;
 - женщины — <20 мкг/л;
 - пациенты с ХСН — <100 мкг/л (Jankowska E., 2013).

Критерии относительного железодефицита:

- ферритин в плазме:
 - 100-300 мкг/л + насыщение трансферрина железом <20% (Okonko D. et al., 2008).

В настоящее время не существует специальных стандартов для лечения анемии или железодефицитных состояний при ХСН. Однако, **данные исследований, свидетельствующие о негативном влиянии дефицита железа на течение ХСН и общий прогноз позволяют рекомендовать терапию препаратами железа в такой клинической ситуации. Перед клиницистом, разумеется, в первую очередь становится вопрос: каким препаратам железа стоит отдать предпочтение — пероральным или парентеральным?**

Привычнее, особенно в амбулаторной практике, выглядит использование средств для перорального приема. Такие препараты железа относительно удобны в применении, имеют невысокую стоимость, однако, обладают рядом недостатков, среди которых низкая всасываемость, биодоступность на уровне 10% и низкая скорость восполнения запасов железа. Так, у пациентов с ХСН ежедневная доза сульфата железа на уровне 100-200 мг/сут восполняет дефицит последнего за период от 100 до 200 дней (Mc. Donagh T., Macdaugall I.C., 2015), что, безусловно, является достаточно продолжительным отрезком времени. Тем не менее, пероральные препараты железа не утратили своей актуальности, особенно в лечении пациентов с начальными проявлениями железодефицита. Важно помнить, что при выборе оптимального лекарственного средства предпочтение следует отдавать препаратам, содержащим железо в трехвалентной форме. Для препаратов двухвалентного железа характерны ряд негативных эффектов, среди которых наиболее значимыми являются развитие оксидативного стресса в клетках слизистой оболочки кишечника (как результат процесса трансформации железа в трехвалентное) с образованием участков воспаления, повреждением мембран и ДНК энтероцитов, последующим присоединением

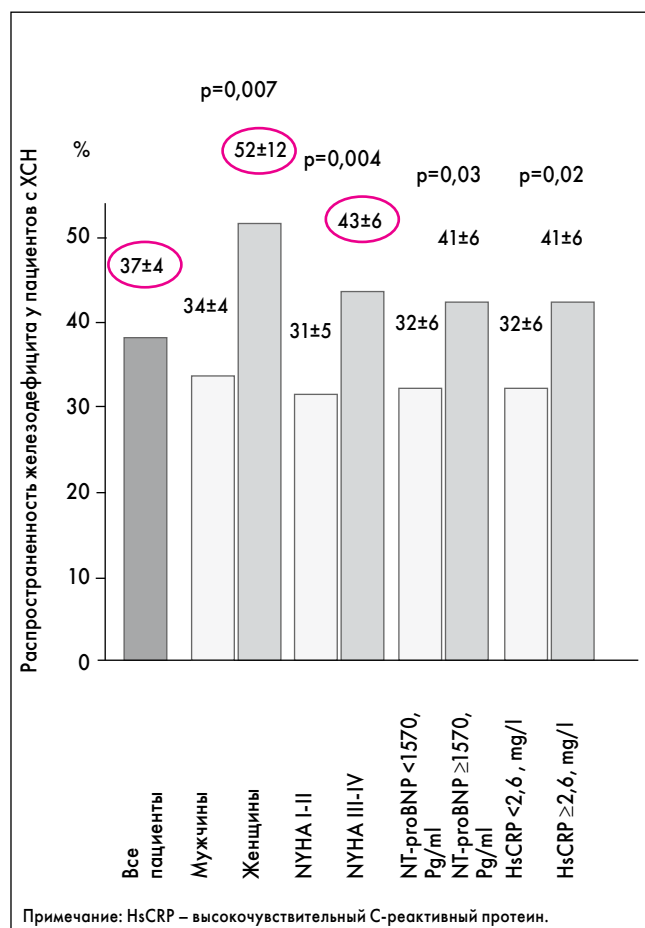


Рис. Железодефицит при ХСН: частота встречаемости

Продолжение на стр. 26.

Коррекция железодефицитных состояний как актуальное направление в лечении хронической сердечной недостаточности

Продолжение. Начало на стр. 25.

симптомов диспепсии. Кроме того, использование двухвалентного железа может быть ассоциировано с повышенным риском развития железистых опухолей, угнетением нормальной микрофлоры кишечника (Eriksen K. et al., 2005). В противовес, применение препаратов трехвалентного железа, содержащих современные полимальтозные комплексы (например, Мальтофер®) гарантирует отсутствие оксидативного стресса в эритроцитах и его последствий, обеспечивает контролируемое высвобождение железа, что делает такие лекарственные средства не только более безопасными, но и более эффективными.

Как уже отмечалось, пероральный прием препаратов железа обеспечивает достаточно медленное восполнение дефицита железа. При необходимости более быстрой коррекции железодефицита (существенное влияние на качество жизни, ХСН III-IV функционального класса (ФК) по NYHA (New York Heart Association) целесообразно рассмотреть назначение препаратов железа для парентерального применения. Внутривенные формы трехвалентного железа выпускаются в виде различных солей. Первыми препаратами на рынке были декстраны и глюконаты железа, однако, безопасность этих средств сегодня поставлена под сомнение, ведь именно эти соединения стали причиной развития своеобразного врачебного страха перед использованием внутривенных форм препаратов железа.

Современным и, что немаловажно в современных условиях, имеющим обширную доказательную базу является препарат на основе карбоксимальтозы железа (Феринжент®). Этот препарат позволяет быстро восполнить дефицит железа, реже вызывает реакции гиперчувствительности, характерные для препаратов, содержащих декстран, и обеспечивает медленное высвобождение железа, что снижает риск токсических эффектов. После парентерального введения макромолекулярный комплекс Феринжента захватывается ретикулоэндотелиальной системой и распадается на железо и карбоксимальтозу. Железо попадает в кровоток, где оно связывается с транспортным белком трансферрином и переносится к клеткам организма, где используется для синтеза гемоглобина, миоглобина или накапливается в виде ферритина. После введения карбоксимальтоза железа распределяется в костном мозге и депонируется в ретикулоэндотелиальной системе печени и селезенке (Danielson B.G., 2004).

Эффективность и безопасность препарата Феринжент были доказаны в ряде клинических исследований последних лет. Так, в 2010 г. были опубликованы результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования FAIR-HF, в котором приняли участие 459 пациентов с ХСН II и III ФК по NYHA с дефицитом железа в сочетании с анемией или без нее (гемоглобин: 9,5-13,5 г/дл, ферритин <100 мкг/мл или <300 мкг/мл, при насыщении трансферрина <20%). По результатам 24-недельной терапии препаратом Феринжент у пациентов отмечалось достоверное улучшение функционального статуса, симптоматики,

качества жизни ($p < 0,001$). Исследование продемонстрировало хорошую переносимость и безопасность препарата.

В еще одном рандомизированном исследовании CONFIRM-HF (2014) приняли участие 304 пациента с ХСН, повышением уровня натрийуретического пептида и дефицитом железа (ферритин <100 мкг/мл или 100-300 мкг/мл при насыщении трансферрина <20%). После рандомизации в дополнение к рекомендованной терапии ХСН в половине случаев применяли внутривенно препарат карбоксимальтозы железа, в другой половине — плацебо, контролируя результаты лечения в течение 52 нед. Препарат железа значительно (на 33 ± 11 м; $p = 0,002$) удлинял дистанцию 6-минутной ходьбы через 24 недели по сравнению с плацебо, улучшал класс ХСН по NYHA, качество жизни, уменьшал симптомы, снижал риск госпитализации по поводу ХСН на 61% ($p = 0,009$). При этом частота нежелательных явлений в исследуемой и контрольной группах существенно не различалась.

В последнем исследовании Феринжент® применялся по такой схеме: 2*500 мг в/в болюсно (исходно и через 6 нед). При сохранении железодефицита — еще 500 мг на 12 нед. Таким образом, опасения относительно безопасности внутривенных форм препаратов железа далеко не всегда оправданы. Как видно на примере препарата Феринжент, эффективное лечение железодефицита сопровождается высокой безопасностью и удобством применения (2-3 инъекции на курс терапии).

Безусловно, ряд вопросов, касающихся коррекции железодефицита у пациентов с ХСН, все еще требуют ответов. Однако, доказанная способность современных препаратов железа улучшать переносимость физических нагрузок и качество жизни, а также снижать риск госпитализаций у пациентов с ХСН, безусловно, заслуживает самого пристального внимания с соответствующим воплощением в практике терапии данного синдрома.

Подготовила **Александра Меркулова**
UA/XMP/0916/0184



Анкета читателя

Здоров'я України®
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України»,
03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.

Укажите сведения, необходимые
для отправки тематического номера
«Кардиология, ревматология, кардиохирургия»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом.

раб.

моб.

E-mail:

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер

«Кардиология, ревматология, кардиохирургия»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера

«Кардиология, ревматология, кардиохирургия»?

На какую тему?

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении
врачебной квалификации?

Л.Ф. Коноплева, д. мед. н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Врожденные пороки сердца у взрослых. Синдром Эйзенменгера

Эпидемиология врожденных пороков сердца и синдрома Эйзенменгера у взрослых

Врожденные пороки сердца (ВПС) возникают в результате нарушения эмбрионального развития сердечно-сосудистой системы (ССС). Причиной могут быть точечные генные изменения либо хромосомные мутации в виде делеции или дупликации сегментов ДНК.

Точных данных о распространенности ВПС среди взрослых пациентов недостаточно. Среди новорожденных они встречаются в 1% случаев. У взрослых удельный вес ВПС по отношению ко всем заболеваниям СССР составляет 1%, а в популяции — 0,25%, что связано с ранней смертностью пациентов с ВПС из-за тяжести порока, а также с успешной хирургической коррекцией последнего (Е.Н. Амосова, 1998). В настоящее время значительно улучшилась выживаемость таких больных вследствие своевременного хирургического лечения порока, поэтому количество пациентов с ВПС постоянно увеличивается. Кроме того, некоторые пороки, например, дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), коарктация аорты, синдром Эбштейна, могут быть впервые диагностированы уже в зрелом возрасте. Известны случаи выявления ВПС даже у пожилых больных. В 2000 г. на 1 млн населения приходилось 2800 взрослых пациентов с ВПС.

Около половины всех ВПС составляют пороки с увеличенным кровотоком в малом круге кровообращения (МКК): открытый артериальный проток (ОАП), дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) и ДМПП, дефект аортального перегородки, открытый атриовентрикулярный канал и др.

Наиболее тяжелым осложнением ВПС с увеличенным легочным кровотоком является легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) со склеротическими изменениями в сосудах легких, приводящими к неоперабельности пациентов вследствие развития синдрома Эйзенменгера (СЭ). До настоящего времени термин «синдром Эйзенменгера», предложенный Р. Wood (1958), используется в случаях выраженной легочной гипертензии (ЛГ) и резкого повышения легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) у больных с ВПС и наличием патологического сообщения между большим кругом кровообращения (БМК) и МКК, которое приводит к возникновению перекрестного и правого легкого сброса, то есть веноартериального сброса крови, и появлению цианоза.

В зависимости от времени развития тяжелых изменений в сосудах МКК можно выделить 3 категории пациентов.

- Первая категория — больные с эмбрионально-гиперпластической ЛАГ. В этих случаях сохраняется эмбриональное строение легочных сосудов. Впервые мнение о врожденном характере ЛАГ высказал Edwards (1950). Данную форму ЛАГ некоторые авторы называют «врожденный комплекс Эйзенменгера», или «идиопатическая ЛАГ (ИЛАГ) + врожденный порок сердца».

- Вторая категория — пациенты, у которых в силу индивидуальных особенностей или под влиянием еще неизвестных причин, в очень раннем возрасте, иногда до 1-2 лет, начинают развиваться тяжелые склеротические изменения в легочных сосудах (раннее развитие склероза).

- Третья категория — больные, у которых длительное время, иногда до третьего десятилетия, сохраняется значительный артериовенозный сброс крови. ЛСС начинает повышаться не сразу (позднее развитие склероза).

В формировании приобретенной ЛГ выделяют 2 стадии. Вначале, на фоне переполнения МКК развивается умеренная ЛГ

с повышением давления в легочной артерии (ЛА) не выше 50-55 мм рт. ст. при нормальном ЛСС. Это так называемая гиперволемическая форма ЛГ, развитие которой ассоциируется с несоответствием емкости сосудистого русла легким объемам крови в нем. Затем присоединяются спазм и ремоделирование легочных сосудов, что приводит к увеличению ЛСС и дальнейшему повышению давления в ЛА. Указанные изменения в сосудах до определенного момента могут быть обратимыми, что можно доказать, применяя фармакологические пробы — с простаглинном, оксидом азота, вдыханием 100% кислорода. В дальнейшем, при продолжающемся на протяжении многих лет шунтировании крови слева направо, вследствие высокого давления в ЛА и увеличенного легочного кровотока развиваются прогрессирующие морфологические изменения в микрососудах легких: гипертрофия средней оболочки, пролиферация интимы и фиброз, результатом чего является облитерация легочных артериол и капилляров и увеличение ЛСС. Уровни ЛСС и легочного артериального давления (АД) приближаются к уровням системного сосудистого сопротивления и системного АД, иногда превышая его, особенно при физической нагрузке. Происходит изменение направления шунтирования. Данная стадия развития порока называется реакцией или СЭ. В 1897 году Victor Eisenmenger описал анатомию и клинику указанного синдрома. Он наблюдал пациента, которого с младенчества беспокоили цианоз и одышка, и который умер в 32 года от массивного кровохарканья. Только 60 лет спустя Wood (1958) дал определение этому клиническому синдрому, назвав его именем первооткрывателя.

Классификация ВПС с увеличенным легочным кровотоком

А. Шунт крови на уровне предсердий.

- ДМПП:
 - вторичный;
 - первичный.
- ДМПП в сочетании со стенозом левого атриовентрикулярного отверстия — синдром Лютембаше.
- Частичное аномальное впадение легочных вен.
- Полное аномальное впадение легочных вен.

Б. Шунт крови на уровне желудочков.

- ДМЖП:
 - в мышечной части перегородки — болезнь Толочинова-Роже;
 - в мембранозной части перегородки.
- ДМЖП в сочетании с недостаточностью клапана аорты.
- ДМЖП, сопровождающийся сбросом крови из левого желудочка (ЛЖ) в правый желудочек (ПЖ).
- Единственный желудочек.

В. Сброс крови из основания аорты в правые отделы сердца.

- Разрыв аневризмы синуса Вальсальвы.
- Коронарная артериовенозная фистула.
- Отхождение левой коронарной артерии от легочного ствола.

Г. Сброс крови на аортопульмональном уровне.

- Аортопульмональный свищ.
- ОАП.

Д. Шунтирование крови на нескольких уровнях.

- Полный общий атриовентрикулярный канал.
- Сочетание ДМЖП и ДМПП.
- Сочетание ДМЖП и ОАП.

В настоящее время клинические состояния с наличием ЛГ классифицируют на 6 групп в зависимости от патологических и патофизиологических особенностей, прогноза и подхода к лечению.

Классификация ЛГ при ВПС рассматривается в рамках заболеваний первой клинической группы — «легочная артериальная гипертензия» (Nize, 2013).

В современной классификации ВПС с ЛАГ учитываются как клинические, так и анатомо-физиологические аспекты).

Клиническая классификация ВПС и ЛАГ (Рекомендации Европейского общества кардиологов (2010) по ведению взрослых пациентов с ВПС)

- Синдром Эйзенменгера.
- Патологические изменения с умеренным или значительным объемом шунта с выраженной ЛАГ, однако без изменения направления шунта (без цианоза).
- Незначительные дефекты с ЛАГ (клиническая картина подобна таковой при ИЛАГ).
- ЛАГ после коррекции ВПС, которая сохраняется или рецидивировала.

Для оценки степени ЛГ при всех ее формах используют рекомендации ВОЗ (2009) с выделением 3 степеней повышения давления в ЛА:

- Легкая степень — 25-45 мм рт. ст.
 - Средняя степень — 46-65 мм рт. ст.
 - Выраженная степень — >65 мм рт. ст.
- Соответственно функциональным классам (ФК) сердечной недостаточности (СН) экспертами ВОЗ (1998) была предложена функциональная классификация ЛГ:

I ФК — нет значимого ограничения привычной физической активности, обычная активность не вызывает увеличения одышки, слабости, боли в грудной клетке, пресинкопе (бессимптомная ЛГ);

II ФК — умеренное уменьшение физической активности: в покое дискомфорта нет, однако обычный уровень активности вызывает появление умеренных симптомов (одышки, слабости, боли в грудной клетке, пресинкопе);

III ФК — значительное снижение физической активности: в покое дискомфорта нет, но менее чем обычный уровень активности вызывает появление умеренных симптомов (одышки, слабости, боли в грудной клетке, пресинкопе);

IV ФК — одышка и/или слабость в покое: выраженность симптомов увеличивается при минимальной нагрузке, отмечается неспособность выполнять любую физическую нагрузку, могут присутствовать признаки правожелудочковой недостаточности.

Ниже приведены примеры диагнозов в соответствии с современной клинической классификацией ВПС.

ЛАГ, ассоциированная с ВПС (ДМЖП), III степени, СЭ, СН III ФК по NYHA (Нью-Йоркская ассоциация сердца), с сохраненной фракцией выброса (ФВ).

ЛАГ, ассоциированная с ВПС (вторичный ДМПП), II степени, СН II ФК по NYHA.

ЛАГ после коррекции ВПС (ОАП, 2001 г.) III степени, СЭ, СН II ФК по NYHA.

ВПС, ДМПП. СН 0-I, I ФК по NYHA.

Механизмы развития ЛАГ и СЭ при ВПС с увеличенным кровотоком до настоящего времени не изучены. Неясным остается и ответ на вопрос, почему иногда при одинаковой величине сброса крови слева направо не всегда развивается склеротическая форма ЛАГ — СЭ. Известно, что при одной и той же величине артерио-венозного шунта ЛАГ часто встречается при ОАП и ДМЖП, редко — при ДМПП. Это свидетельствует о различных механизмах развития ЛГ при указанных пороках. На основании известных на сегодняшний день данных о роли эндотелия в регуляции сосудистого сопротивления можно представить механизм развития СЭ при ВПС таким образом: при дефектах и шунтировании слева



Л.Ф. Коноплева

направо сосудистая сеть ЛА подвергается раздражению увеличенным кровотоком и повышенным давлением, что и приводит к прогрессирующим морфологическим изменениям в микрососудах. Значение эндотелин-1 (ЭТ-1) индуцированной вазоконстрикции в патогенезе ЛАГ при ВПС с гиперволемией подтверждено, в том числе экспериментально. Повышенные концентрации ЭТ-1 регистрируются у пациентов с ВПС с высоким легочным давлением, увеличенным легочным потоком крови и ЛСС. Существуют данные о том, что уровни ЭТ-1 и NO (эндотелий-релаксирующего фактора) у пациентов с ВПС, которые не сопровождаются повышением АД в системе ЛА, существенно не отличаются от контроля. Повышение давления в ЛА к невысоким (30-50 мм рт. ст.) и высоким (>50 мм рт. ст.) значениям сопровождается прогрессирующим возрастанием концентрации ЭТ-1 и снижением уровня NO. Подтверждается не только роль ЭТ-1 в механизмах вазоспазма при формировании ЛАГ, но и участие данного биологического активного вещества в более поздних, необратимых органических изменениях легочных сосудов. Доказанным является влияние ЭТ-1 на пролиферацию клеток интимы, гладкомышечных клеток сосудов и гипертрофию кардиомиоцитов.

У экспериментальных животных в таких условиях стимулируется продукция факторов роста (инсулиноподобный фактор роста и фактор роста и преобразования), которые могут быть ответственными за гипертрофию меди, быстрое увеличение клеток интимы, прогрессирующую окклюзию и запустение мелких артерий. Этому способствует повышение в плазме уровня тромбосана В2 у пациентов с СЭ. То есть основными факторами патогенеза СЭ у больных с ВПС являются дисфункция эндотелия и/или активация тромбоцитов.

Предполагается, что важную роль в патогенезе СЭ при ВПС могут играть генетические дефекты функции эндотелия и калиевых каналов. Гемодинамические изменения в ЛА, ассоциированные с напряжением стенки сосудов, в свою очередь способны вызвать нарушение функции и структуры сосудистого эндотелия и связанные с ним тромбоз in situ, ангионеогенез и клеточный апоптоз.

Особая роль в индукции сосудистого повреждения у пациентов с ВПС отводится противовоспалительным цитокинам — интерлейкинам (ИЛ): ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, фактору некроза опухоли-альфа, которые активно секретируются антигенпрезентирующими клетками и лимфоцитами, инфильтрирующими измененные сосуды, а также самими эндотелиоцитами.

Морфологические изменения. При ВПС обязательным является наличие гипертрофии камер сердца. Последовательность гипертрофии ЛЖ и ПЖ, а также ее выраженность зависят от ряда факторов: величины артерио-венозного сброса, скорости и степени развития ЛГ и СЭ. Так, для пациентов с ДМЖП и ОАП характерной является гипертрофия ЛЖ на раннем этапе заболевания (I, II стадии по В.И. Бураковскому), иногда

Продолжение на стр. 28.

Л. Ф. Коноплева, д. мед. н., профессор,
Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Врожденные пороки сердца у взрослых. Синдром Эйзенменгера

Продолжение. Начало на стр. 27.

гипертрофия достигает 1,5-1,8 см и даже 2 см. В III стадии имеет место гипертрофия ЛЖ и ПЖ; при развитии СЭ гипертрофия ПЖ выражена преимущественно в выносящем тракте, что зависит от высокого сопротивления в сосудах легких.

При ДМПП нарушение кровообращения определяется сбросом крови слева направо на уровне предсердий. Избыточное количество крови в МКК сопровождается значительным расширением ПЖ, гипертрофия его стенки слабо выражена до тех пор, пока не развиваются склеротические изменения в системе ЛА. В случаях раннего развития СЭ при ВПС с увеличенным легочным кровотоком или врожденного СЭ признаки гипертрофии ПЖ выявляются в раннем детстве. Увеличение ПЖ приводит к относительной недостаточности трехстворчатого клапана и гипертрофии правого предсердия (ПП).

Сосудистое русло легких, которое в норме обладает большой резервной емкостью и низким сопротивлением, на увеличенный легочный кровоток отвечает сосудистой реакцией в виде повышения тонуса сосудов легких. На этапе до формирования СЭ отмечаются изменения как в венозных сосудах легких, так и в артериальных. На фоне длительной гипертензии в мышечных артериях прогрессирует разрастание интимы, сужающее просвет. В дальнейшем может развиться фиброз интимы и расширение артериол с появлением артерио-венозных анастомозов, клеточных скоплений в виде клубочков, ангиоматозных и кавернозных структур, иногда наблюдаются явления артериита. Существует прямая зависимость степени перестройки сосудистого русла легких от величины давления в ЛА и длительности заболевания. Наиболее полно стадийность ЛГ представлена в классификации D. Heath и J. Edwards (табл. 1), разработанной на основе анализа морфологических изменений при обследовании 65 пациентов с ВПС. Важно отметить, что при изучении различных участков легких у одного и того же больного обнаруживаются изменения сосудов на разных стадиях, в том числе и на стадии вазоспазма, что открывает перспективы для лекарственной терапии таких пациентов.

Нарушение гемодинамики и клиническая диагностика при ВПС с увеличенным кровотоком

Дефект межпредсердной перегородки

Частота порока составляет 7-18% среди всех ВПС, а как часть других аномалий встречается в 30-50% случаев. ДМПП чаще, чем другие пороки, регистрируется среди взрослых. В 27% случаев порок осложняется ЛАГ, которая наблюдается в 2 раза чаще у пациентов старше 20 лет. Различают вторичный дефект, который располагается в области овального окна или в области впадения полых вен, в центральной части межпредсердной перегородки, и первичный ДМПП,

который локализуется в нижней части перегородки. При этом часто отмечается расщепление створок митрального и даже трехстворчатого клапана, которое приводит к их недостаточности. Название «первичный» и «вторичный» зависит от периода формирования первичной и вторичной межпредсердной перегородки в эмбриональном периоде развития плода. В 92% случаев имеет место вторичный ДМПП.

В основе нарушения гемодинамики лежит сброс артериальной крови из левого предсердия (ЛП), величина которого определяется размерами дефекта и функциональным состоянием миокарда. Такое направление сброса обусловлено:

1) большой диастолической податливостью ПЖ по сравнению с ЛЖ и меньшим сопротивлением сосудов МКК по сравнению с БКК;

2) разницей давления в предсердиях. При незначительных дефектах давление в ПП на 3-5 мм рт. ст. ниже, чем в ЛП. Однако этот фактор имеет второстепенное значение, так как при больших размерах дефекта давление в предсердиях практически одинаковое. Увеличенный легочный кровоток приводит к объемной диастолической перегрузке правых отделов сердца, увеличению легочного кровотока, который может в 3-6 раз превышать кровоток в БКК, и уменьшению поступления крови в ЛЖ и аорту.

Несмотря на резко увеличенный легочный кровоток, у таких пациентов ЛСС остается неизменным, а давление в ЛА достигает всего 35-40 мм рт. ст. Значительное повышение давления в ЛА в связи с увеличением ЛСС при ДМПП встречается в более старшем возрасте, чем при ДМЖП и ОАП, и, по данным разных авторов, наблюдается в 5-27% случаев, хотя у многих больных, в том числе и у лиц пожилого возраста, высокое АД в ЛА может не наблюдаться.

J. Edwards классифицирует взрослых пациентов с ДМПП на 2 группы в зависимости от степени повышения давления в ЛА. К первой относятся больные с ЛГ средней степени, у которых среднее давление (СД) в ЛА достигает 40-80 мм рт. ст. Вторую группу составляют пациенты со значительным повышением давления в ЛА, которое может быть равным или превышать системное давление. У таких больных развиваются необратимые склеротические изменения в сосудах легких, которые соответствуют IV-VI степени по Гису.

Диагностика ДМПП у взрослых представляет значительные трудности. Больные с этим пороком нередко длительное время находятся под наблюдением по поводу других заболеваний ССС или считаются здоровыми и направляются для обследования только после появления цианоза или одышки. При этом значительная часть пациентов находится уже в неоперабельном состоянии.

Клинику, течение и прогноз у больных с ДМПП определяет уровень давления в ЛА. Присоединение ЛАГ существенно изменяет проявление порока, служит

серьезным основанием для оперативного лечения или, наоборот, делает операцию невозможной.

Наиболее часто больные жалуются на одышку и утомляемость при физической нагрузке. В покое жалоб нет, а у 8% пациентов они отсутствуют и при физической нагрузке. Возможны жалобы на боли в области сердца колющего характера, нарушение ритма сердца в виде фибрилляции предсердий (ФП) и приступов пароксизмальной тахикардии.

У 70% больных в анамнезе отмечаются перенесенные респираторные инфекции, пневмонии.

При осмотре обращает на себя внимание бледность кожных покровов, сердечный «горб» выявляется в 5% случаев, систолическое дрожание не определяется. Границы сердца расширены влево и вправо за счет гипертрофии ПЖ и ПП.

У всех пациентов при аускультации определяется интенсивный систолический шум с точкой максимального звучания во II межреберье слева у грудины (точка выслушивания ЛА). Этот шум не объясняется током крови из ЛП в ПП в связи с незначительным градиентом между ними. Он обусловлен относительным стенозом устья ЛА вследствие увеличенного кровотока через ЛА. У всех больных II тон над ЛА акцентирован, выслушивается его раздвоение или расщепление, не связанное с актом дыхания, что обусловлено удлинением периода изгнания из ПЖ, который выбрасывает увеличенный объем крови.

Аналогичные изменения наблюдаются и при фонокардиографическом (ФКГ) исследовании — фиксируется систолический шум, чаще всего низкоамплитудный. При большом лево-правом сбросе и высоком систолическом градиенте между ПЖ и ЛА он может быть высокоамплитудным и пансистолическим. II тон расщеплен или раздвоен, при этом амплитуда легочного компонента увеличена. Степень расщепления II тона находится в обратной зависимости от систолического давления в ЛА и ЛСС. У пациентов с первичным ДМПП систолический шум связан с недостаточностью митрального клапана и, как правило, с уменьшением амплитуды I тона, носит характер пансистолического или убывающего ко II тону, выслушивается максимально на верхушке, проводится в подмышечную область.

На электрокардиографии (ЭКГ) выявляется отклонение электрической оси вправо при вторичном дефекте и влево — при первичном; признаки гипертрофии ПЖ и блокады правой ножки пучка Гиса (БПНПГ), в 7% случаев наблюдается замедление атрио-вентрикулярной проводимости с удлиненным интервалом PQ, достигающим 0,24 с.

На рентгенограмме грудной клетки наблюдается усиление легочного рисунка за счет переполнения артериального русла легких. Во фронтальной проекции отмечается увеличение тени сердца в поперечнике, больше вправо. «Талия» сердца сглажена вследствие выбухания конуса и ствола ЛА. Атриовазальный угол смещен вверх. Нередко верхушка образована ПЖ. В первом косом положении ретрокардиальное пространство сужено в нижнем отделе за счет увеличенного ПП. Во втором косом положении отмечается выступание кпереди увеличенных правых отделов сердца. При вторичном ДМПП ЛП и ЛЖ не увеличены. Аорта узкая. У пациентов с первичным ДМПП отмечается также дилатация ЛЖ и ЛП.

На эхокардиографии (ЭхоКГ) определяется дилатация ЛА и ПЖ с парадоксальным движением межжелудочковой перегородки, увеличение ПП. Иногда можно выявить дефект в перегородке из субкостальной или парастернальной позиции либо на четырехкамерном апикальном изображении сердца. Он хорошо определяется с помощью доплер-ЭхоКГ. При этом выявляется флотация дефекта с потоком крови. Возможна визуализация диастолического дрожания трехстворчатого клапана, которое обусловлено турбулентным потоком через шунт, а иногда нарушением септальной створки (при первичном дефекте).

При катетеризации сердца для ДМПП характерно проведение катетера из ПП в

ЛП, более высокое насыщение кислородом гемоглобина эритроцитов в крови ПП по сравнению с пробами из полых вен, повышение давления в ЛА.

При развитии СЭ основными жалобами пациентов становятся прогрессирующая одышка, выраженная слабость и снижение физической активности. Характерным является нарушение ритма: экстрасистолия и ФП, которая на этой стадии заболевания встречается у практически 25% пациентов. Появляются симптомы, характерные для выраженной ЛГ любого другого происхождения (ИЛАГ, ДМЖП, ОАП в фазе СЭ): головокружение, обмороки при физической нагрузке, возможны боли в области сердца стенокардического характера, кровохарканье. При осмотре обращает на себя внимание цианоз центрального характера, формируются изменения пальцев по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол». В прекардиальной области определяются усиленный правожелудочковый сердечный толчок и в ряде случаев — пульсацию ЛА. При выслушивании отмечается уменьшение звучности шумов, образующихся на клапане ЛА и трехстворчатом клапане, увеличивается акцент II тона над ЛА и уменьшается величина расщепления II тона, вплоть до его исчезновения, возникает протодиастолический шум относительной недостаточности клапана ЛА, определяется систолический шум изгнания. Границы сердца расширены влево и вправо.

При ЭКГ-исследовании у пациентов выявляется отклонение электрической оси вправо, часто БПНПГ (частичная или полная). У всех больных определяются признаки перегрузки и гипертрофии ПЖ. На выраженную гипертрофию миокарда ПЖ указывает высокий зубец R в V₁ (>7 мм), уменьшение зубца S и отношения R/S в этом же отведении ≥1. Выявляются высокие зубцы R в отведении aVR, уменьшение зубца R в отведении V₃, отклонение электрической оси сердца вправо больше, чем на +110°, смещение вниз интервалов ST в правых грудных отведениях и глубокие (>5 мм) отрицательные зубцы T.

При рентгенографии у пациентов с ДМПП и выраженной ЛАГ отмечается резкое расширение корней легких, которые содержат круглые тени расширенных артериальных легочных ветвей. Одновременно выявляется обеднение легочного рисунка в периферических отделах легких — симптом «ампутации» легочных сосудов. Наряду с расширением ствола ЛА часто встречается аневризма основного ствола и основных ветвей. Наличие указанного признака наряду с обеднением легочного рисунка на периферии всегда свидетельствует о высоком ЛСС и необратимых морфологических изменениях в артериальном русле легких.

На основании данных ЭхоКГ критерии неоперабельности пациентов установить не просто, поскольку признаки увеличения правых отделов наблюдаются у больных с ДМПП и без выраженных склеротических изменений в сосудах легких, к тому же направление тока крови через шунт справа налево выявляется значительно реже, чем у аналогичных пациентов с ОАП и ДМЖП. Уровень систолического давления в ЛА также не всегда соответствует степени склеротических изменений в сосудах легких. Для оценки степени указанных изменений используют разные показатели гемодинамики. Ряд авторов основное значение придают величине давления в ЛА, сбросу крови, общелегочному сопротивлению (ОЛС), сочетанию таких показателей, как давление в ЛА и ОЛС в соотношении с системным давлением и общим периферическим сопротивлением (ОПС). Некоторые исследователи используют все три основных показателя гемодинамики МКК: давление в ЛА, объем сброса крови и отношение ОЛС к ОПС. При оценке операбельности определенное значение придается признакам СН. В.А. Бухарин и Т.М. Чачава для этой цели предлагают выделить стадии в клиническом течении порока и степеней ОЛС. На основании клинического течения порока выделяют 5 стадий:

Таблица 1. Классификация морфологических изменений сосудов легких при ЛАГ (D. Heath, J. Edwards, 1958)	
Стадия заболевания	Характер гистологических изменений
1	Гипертрофия средней оболочки мелких легочных артерий (15-30 мкм)
2	Гипертрофия средней оболочки мелких легочных артерий в сочетании с клеточной пролиферацией интимы сосудов
3	То же + склероз внутренней оболочки
4	Истончение средней оболочки, дилатация просвета артерии и развитие плексиформных структур
5	Генерализованная дилатация артерий и гемосидероз легких
6	Некротизирующий артериит

I стадия — бессимптомная, пациенты не предъявляют жалоб;

II стадия — начальных субъективных проявлений (одышка при физической нагрузке, утомляемость, возможны боли в области сердца);

III стадия — аритмическая, наряду с указанными симптомами имеются нарушения ритма сердца в виде экстрасистол и ФП, возможно наличие ЭКГ-признаков дистрофических изменений миокарда;

IV стадия — нарушения кровообращения, признаки СН, в основном по БКК;

V стадия — терминальная, признаки выраженной СН: одышка и тахикардия в покое, значительное увеличение печени, отеки.

ОЛС оценивается по степени:

I степень — нормальное ОЛС (до 200 дин/с/см⁻⁵);

II степень — незначительное повышение ОЛС (200-400 дин/с/см⁻⁵);

III степень — умеренное повышение ОЛС (400-600 дин/с/см⁻⁵);

IV степень — выраженное повышение ОЛС (600-800 дин/с/см⁻⁵);

V степень — ОЛС >800 дин/с/см⁻⁵.

При V степени артериовенозный сброс оказывается минимальным (<40% объема МКК), выявляется различный вено-артериальный сброс. Четкой связи между выраженностью клинических признаков и ЛГ нет.

Особенности формирования СЭ и его позднего развития при ДМПП до конца не известны. Очевидно, что они не могут быть объяснены гемодинамическим фактором, так как при ДМПП отсутствует повышение давления в ЛП. При ДМПП не выявляется корреляции между величиной сброса крови и ЛГ. Повышение давления в ЛА происходит параллельно распространенности склеротических изменений легочных сосудов. Считается, что в развитии склероза легочных сосудов, кроме эндотелиальной дисфункции, играют роль врожденная патология сосудов легких и гемокоагуляционные факторы.

Особенности клиники и диагностики СЭ у пациентов с ДМПП проанализированы нами у 47 больных в фазе СЭ, из них 31 пациенту были проведены катетеризация сердца и ангиокардиография (АКГ). Возраст больных варьировал от 6 до 59 лет; 35 женщин и 12 мужчин в соотношении 2,9:1.

Сравнивая особенности течения СЭ при ОАП, ДМЖП и ДМПП, можно сделать заключение, что для пациентов с ДМПП и СЭ характерными являются более позднее развитие СЭ, менее высокое СД в ЛА, наличие непостоянного (19%) правого левого сброса в покое с отсутствием цианоза в 62,5% случаев и более высокий уровень SaO₂. Диагноз СЭ у этих пациентов в условиях терапевтического стационара подтверждается на основании изменения направления внутрисердечного шунта справа налево со значительным снижением уровня SaO₂ после пробы с 6-минутной ходьбой (на 13,6%), так же, как и у больных с ДМЖП и ОАП.

Для диагностики ДМПП и определения времени развития необратимых изменений в сосудах легких, как и при всех ВПС с увеличенным кровотоком, имеет значение анамнез заболевания и его течение. Благодаря этому были выделены формы ЛАГ — врожденная и приобретенная.

У 18 пациентов с ДМПП уже с раннего детства была отмечена прогрессирующая одышка, признаки гипертрофии ПЖ с его систолической перегрузкой (дистрофические изменения). При катетеризации была выявлена выраженная ЛГ (102,2±6,7 мм рт. ст. при системном давлении 107,4±2,0 мм рт. ст.). Сброс крови на предсердиях в покое составил 1,9±0,2 л/мин. Трое из этих пациентов были прооперированы. Результат операции неудовлетворительный, отмечено прогрессирование СН. Учитывая эти особенности и развитие СЭ в детском возрасте, следует полагать, что в данной группе больных имели место врожденные изменения сосудов легких (возможно, с сохранением фетального строения) с одновременным существованием ДМПП, то есть сочетание ВПС и ИЛАГ.

Клинический случай

Большая Г., 12 лет. Ребенок рожден от 2-й беременности, родители молодые и здоровые. По линии отца у родственников были ВПС. У отца — резус-положительный фактор крови, у матери — резус-отрицательный. При рождении масса тела ребенка — 3500 г. Находясь на искусственном вскармливании, плохо прибавляла в весе. Отставала в физическом развитии. Впервые изменения со стороны сердца выявлены в 8 мес.

Жалуются на одышку при обычной нагрузке, которая сопровождается сердцебиением, обмороки, общую слабость. Общее состояние удовлетворительное, физическое развитие соответствует возрасту. Пальцы рук и ног обычные. Цианоз слабо выражен. Лицо митрального вида, сколиоз в грудном отделе позвоночника. АД 100/60 мм рт. ст., пульс 80 уд/мин, с единичными экстрасистолами. Выражена пульсация в прекардиальной области за счет ПЖ, в эпигастрии пульсация слабая. Границы сердца смещены влево и вправо на 1 см. Систолический шум с эпицентром во II межреберье слева, там же короткий протодиастолический шум. Акцент II тона над ЛА. В легких везикулярное дыхание. Отеков, увеличения печени не отмечено. ЭКГ-признаки гипертрофии ПЖ с систолической перегрузкой.

При катетеризации в 10-летнем возрасте — давление в мм рт. ст.: капилляры — 12/10, ЛА — 105/60, ПЖ — 105/9, ПП — 9/5. Насыщение крови кислородом в верхней полой вене — 12,9 об%, в ПП — 14,3 об%. Сброс крови на предсердиях — 1,4 л/мин. Насыщение крови кислородом в бедренной артерии — 87%.

В данном случае имеет место врожденная форма ИЛАГ в сочетании с ДМПП. В пользу этого свидетельствует раннее появление клинических и гемодинамических признаков СЭ.

В части случаев причиной сброса крови из ЛП является открытое овальное окно. Известно, что анатомическое закрытие овального окна происходит в период от 2 мес до 2 лет. По данным ряда кардиологов и морфологов, открытое овальное окно встречается у 40% взрослых. В состоянии покоя оно не функционирует, однако в определенных условиях (тромбозов ЛА — ТЭЛА, митральный стеноз, стеноз ЛА) овальное окно увеличивается и не прикрывается клапаном. Таким образом, возникают условия для сброса крови. При ЛАГ вследствие высокого давления в ПП происходит его дилатация, в связи с чем увеличивается и площадь овального окна, что является причиной вено-артериального сброса, особенно при нагрузке. Врожденная ЛАГ также может быть причиной незаращения овального окна, вследствие чего последнее становится механизмом компенсации у этих лиц.

Поэтому есть основания считать, что у части пациентов с врожденной формой ИЛАГ овальное окно остается открытым вследствие выраженной ЛАГ. Наличие его и даже небольшого ДМПП у таких больных не определяет клинические проявления и прогноз. Поэтому целесообразно у этой категории пациентов ставить на первое место диагноз ИЛАГ в сочетании с открытым овальным окном либо с ДМПП. Такой диагноз будет определять правильную тактику лечения этих больных.

Особенности гемодинамики и клинической диагностики СЭ при ОАП

В норме артериальный проток полностью облитерируется к концу 2-го месяца. ОАП — это постоянное сообщение проксимальной части левой ветви ЛА и нисходящей аорты дистальнее отхождения левой подключичной артерии. ОАП составляет 10-34% всех ВПС. Величина кровотока через артериальный проток зависит от соотношения давления и сопротивления в БКК и МКК, а также от поперечного сечения и длины протока. Из-за наличия градиента между аортой и ЛА часть крови из аорты поступает в ЛА, откуда она вновь попадает в ЛП и ЛЖ. В результате возникает переполнение кровью МКК. Вследствие этого к левым отделам поступает увеличенный объем крови, что приводит к диастолической

перегрузке, увеличению работы ЛЖ и его дилатации, расширению восходящей аорты. Расширение ЛП и ЛЖ служит компенсаторным механизмом в ответ на увеличенный венозный возврат (механизм Франка-Старлинга). Дополнительный объем крови, который поступает в левые отделы сердца на первом этапе заболевания, приводит к увеличению ударного выброса и гипертрофии ЛЖ. В дальнейшем давление в ЛА и аорте сравнивается.

ЛАГ и СЭ при данном пороке наблюдаются в 9-35% случаев. При изучении гемодинамики у пациентов с ОАП не выявляется зависимости между величиной давления в ЛА и сбросом крови через проток. При одинаковом давлении в МКК сброс крови отличается в зависимости от величины ОЛС. С уменьшением легочного кровотока уменьшается перегрузка ЛП, «легочно-капиллярное» давление становится нормальным. Повышается ЛСС, которое в ряде случаев достигает сопротивления БКК. И если на первом этапе заболевания шунтирование крови направлено слева направо, то на этапе равных давлений в аорте и ЛА ток крови становится перекрестным, что приводит к увеличению работы ПЖ и его гипертрофии. В дальнейшем ток крови приобретает обратный характер — формируется клиническая картина СЭ.

Нагрузка на ПЖ остается нормальной до тех пор, пока не начнет повышаться давление в ЛА. Сброс крови более 50% минутного объема МКК уже приводит к незначительному или умеренному повышению давления в ЛА. При коротком и широком протоке сопротивление току крови небольшое, и давление в ЛА повышается значительно, иногда достигая аортального. При нормальном ЛСС длительно сохраняется большой сброс крови слева направо (артериовенозный). Известно, что ЛА и ее ветви способны настолько приспособляться к увеличенному объему крови, что даже повышение кровотока в 2-3 раза в МКК не приводит к увеличению давления в ЛА. При повышении ЛСС величина лево-правого сброса уменьшается вплоть до возникновения перекрестного, а затем и обратного, — формируется СЭ. Повышение АД в ЛА и ЛСС приводит к увеличению нагрузки на ПЖ, возникает его систолическая перегрузка.

В течении порока выделяют 3 фазы (В.И. Бураковский и соавт., 1975):

— I фаза — «первичной адаптации», которая наблюдается в младенческом периоде;

— II фаза — относительной компенсации, которая обычно наступает у детей старше 3 лет и характеризуется типичной клинической картиной порока;

— III фаза — развития вторичных необратимых изменений легочных сосудов. В этом периоде заболевания на первый план выступает клиника выраженной ЛАГ. Характерные для порока симптомы исчезают. Развивается типичная картина СЭ. Если ребенок переживает I фазу, во время которой у половины пациентов развивается СН, а у большинства возникают пневмонии и частые респираторные заболевания, то наступает II фаза, характеризующаяся наиболее благоприятным течением.

В этот период наблюдается классическая картина порока. Нередко субъективные признаки отсутствуют. Наиболее частыми жалобами являются сердцебиение, ощущения пульсации на шее и в голове, одышка при физической нагрузке, плохая переносимость физической нагрузки. Так как венозная кровь не попадает в аорту, ни цианоз, ни феномен «барабанных палочек» в этом периоде не наблюдаются. При объективном обследовании обращает на себя внимание бледность кожных покровов, связанная со спазмом периферических сосудов. При осмотре грудной клетки иногда имеют место выраженный кифосколиоз и деформация грудной клетки за счет сердечного горба.

При пальпации в области сердца определяется усиленный верхушечный толчок вследствие гипертрофии ЛЖ. Большое значение имеет выявление патогномичного для порока систоло-диастолического шума во II-III межреберье слева от

грудины, обусловленного поступлением крови из аорты в ЛА как во время систолы, так и диастолы. Шум нарастает в конце диастолы. Интенсивность шума зависит от ширины протока и градиента давления между аортой и ЛА. Этот шум часто сопровождается систоло-диастолическим дрожанием, усиливается на выдохе и проводится на сосуды шеи. У большинства выслушивается акцент II тона и его расщепление. Характерными являются ускоренный и высокий пульс («celler et altus»), усиленная пульсация сонных артерий, увеличение пульсового АД вследствие снижения диастолического давления. Снижение ОПС является компенсаторным механизмом, облегчающим поступление крови на периферию при уменьшении минутного объема БКК из-за сброса крови в ЛА. В ряде случаев отмечается разница давления на верхних и нижних конечностях, которая является косвенным признаком величины сброса крови и компенсаторным механизмом, связанным с увеличением работы ЛЖ, существованием сброса крови и снижением давления в аорте.

При перкусии определяется расширение границ сердца влево за счет увеличения ЛЖ.

Если сброс крови незначительный, ЭКГ может быть неизменной. При большом сбросе крови слева направо и нормальном или незначительно повышенном давлении в МКК электрическая ось не отклонена. В 56% случаев выражены признаки гипертрофии ЛЖ. У 2-4% пациентов встречается неполная блокада левой ножки пучка Гиса и у 10% — атриовентрикулярная блокада I степени.

Рентгенологическая картина при ОАП и небольшом сбросе крови через проток не отличается от нормы. Характерными признаками для этого порока являются усиление легочного рисунка, выбухание ЛА, увеличение ЛП и ЛЖ, расширение восходящей аорты, усиленная пульсация ЛА.

На ЭКГ отмечаются признаки увеличения ЛЖ вследствие объемной перегрузки. С помощью доплер-ЭхоКГ-исследования часто удается диагностировать ОАП. Давление в ЛА может быть повышенным. При катетеризации удается провести катетер через проток из ЛА в аорту, установить уровень и направление сброса крови с помощью оксиметрии, измерить давление в ЛА и рассчитать ЛСС, визуализировать проток при АКГ.

При развитии СЭ клиническая картина ОАП изменяется. У пациентов основной жалобой становится одышка при нагрузке, появляются боли в области сердца, головокружения, цианоз. Цианоз вначале центральный, а при присоединении СН возникает и акроцианоз. Изменяется характер пульса и АД. Пульсация сонных артерий отсутствует. С развитием ЛГ сначала повышается диастолическое давление в ЛА, в связи с чем ток крови из аорты в ЛА в диастолу вначале снижается, а затем прекращается. Вместе с этим исчезает диастолический компонент систоло-диастолического шума. Выслушивается только систолический шум над ЛА. Акцент II тона становится резким, исчезает его расщепление. Дрожание не определяется. Систолический шум ослабевает. Может выслушиваться шум Грехема-Стилла, систолический шум изгнания. Таким образом, формируется «звуковая триада ЛГ» (Г.И. Касирский, 1972), что делает этот порок подобным ИЛАГ.

Наряду с эволюцией клиники наблюдается и динамика изменений на ЭКГ. На начальной стадии порока регистрируются признаки гипертрофии ЛЖ. В дальнейшем отмечается гипертрофия обоих желудочков, и, наконец, при право-левом сбросе — изолированная гипертрофия правых отделов сердца.

При рентгенографии наблюдается обеднение легочного рисунка по периферии, характерен центральный тип застоя в легких. Сердце незначительно увеличено за счет правых отделов, но может быть и нормальных размеров. Аневризматически выбухает дуга ЛА. Амплитуда пульсации ЛА превышает амплитуду пульсации аорты.

Продолжение в следующем номере.





**Ранній
та надійний**

контроль АТ
порівняно з
валсартаном¹

24-годинний

контроль АТ²

**Більше
пацієнтів досягають**

цільового АТ^{3,4}



едарбі™

азилсартан медоксоміл

**Усвідом
необхідність**

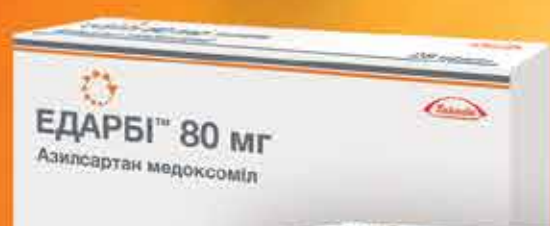
1. Sica D, et al., Comparison of the Novel Angiotensin II Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil vs Valsartan by Ambulatory Blood Pressure Monitoring, J Clin Hypertens 2011;13:467–472. 2. White WB, Effects of the Angiotensin Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil Versus Olmesartan and Valsartan on Ambulatory 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, симпозіумах з медичної тематики.

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



Повышение эффективности контроля АД в клинической практике: все ли возможности мы используем?

25-27 мая в г. Днепре состоялась научно-практическая конференция «Медико-социальные аспекты артериальной гипертензии в Украине». Насыщенная программа мероприятия включила большое количество выступлений известных украинских ученых, в ходе которых обсуждались современные международные и украинские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ), подходы к ведению сложных пациентов и пациентов высокого сердечно-сосудистого (СС) риска, различные аспекты профилактики СС-осложнений при лечении АГ, критерии выбора антигипертензивных препаратов и многие другие вопросы.

«Пять групп антигипертензивных препаратов — какая эффективнее? Ответ получен» — доклад с таким интригующим названием вызвал большой интерес участников конференции. Заведующая кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской национальной академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Вера Иосифовна Целуйко озвучила в ходе выступления данные последнего метаанализа, в котором сравнивали эффективность антигипертензивных препаратов (АГП) различных групп, и рассказала о современных возможностях эффективного контроля артериального давления (АД).

— В большинстве современных руководств по лечению АГ в качестве средств первой линии терапии рекомендованы представители пяти групп АГП: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), диуретиков, антагонистов кальция (АК), бета-адреноблокаторов (ББ). В последние годы накал дискуссий о преимуществах той или иной группы препаратов первой линии терапии АГ несколько снизился в связи с получением убедительных данных о том, что прогноз пациентов в основном зависит от достижения и удержания целевых уровней АД, тогда как индивидуальные свойства АГП имеют гораздо меньшее значение. Безусловно, можно говорить о существовании некоторых отличий между группами АГП в плане эффективности профилактики отдельных СС-осложнений, и данные отличия могут служить критериями выбора препарата у отдельных категорий пациентов. Это подтвердили и результаты последнего, самого крупного метаанализа в области лечения АГ, который включил базы данных 55 рандомизированных исследований, проводившихся с 1996 по 2014 г. Общее количество пациентов в этих исследованиях составило почти 200 тыс. (С. Thomopoulos, G. Paratti, A. Zanchetti, 2015). На основании полученных результатов можно сделать выводы о том, что АК оказались несколько более эффективными по сравнению с другими АГП по влиянию на риск развития инсульта, ИАПФ могут иметь преимущества в профилактике ишемической болезни сердца (ИБС), блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) — ИАПФ и БРА, а также диуретики — в профилактике сердечной недостаточности (СН). Тем не менее авторы метаанализа констатировали отсутствие разницы между группами АГП в отношении влияния на главные конечные точки исследований — риск общей и кардиоваскулярной смерти. Таким образом, препараты первой линии терапии АГ сопоставимы по влиянию на прогноз пациентов, и именно на этом делают акцент авторы европейских рекомендаций по диагностике и лечению АГ, в которых подчеркивается, что важен сам факт эффективного контроля АД, а не путь, с помощью которого он достигается.

Целевой уровень АД должен рассматриваться как основная цель антигипертензивной терапии, а его достижение наиболее реально при выполнении

рекомендаций. Так, в соответствии с подходом, изложенным в консенсусном документе Американского общества гипертензии и Международного общества гипертензии, выбор препарата среди АГП первой линии осуществляется с учетом возраста пациентов: в возрастной когорте до 60 лет предпочтение отдается АК и диуретикам, у больных старше 60 лет — блокаторам РАС. Кроме того, учитывается наличие сопутствующей патологии — ИБС, СН, сахарного диабета (СД), заболевания почек, инсульта в анамнезе. Безусловно, всегда важно иметь выбор, и, кроме того, индивидуализированный подход в лечении пациентов с АГ обеспечит лучшие результаты и будет свидетельствовать о высоком профессионализме врача. Однако даже в рекомендациях, делающих акцент на выборе АГП первой



В.И. Целуйко

линии, в качестве главной цели лечения АГ указывается достижение целевых значений АД, и врачи должны руководствоваться в первую очередь этим принципом. Между тем, ситуация с контролем АД в нашей стране не только не улучшилась, но даже ухудшилась

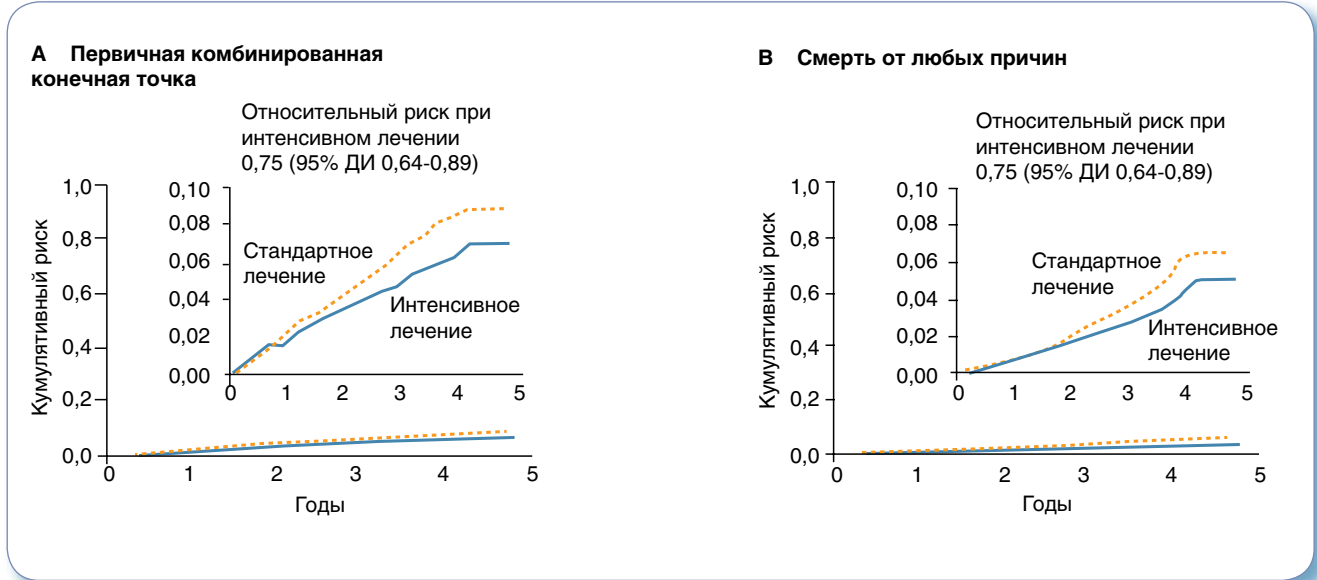


Рис. 1. Первичная комбинированная конечная точка и смерть от любых причин в исследовании SPRINT

Таблица. Результаты суточного мониторингирования АД до и после терапии БРА (адаптировано по W.B. White et al., 2011)				
Параметры	Азилсартан 40 мг (n=237)	Азилсартан 80 мг (n=229)	Валсартан 320 мг (n=234)	Олмесартан 40 мг (n=254)
Исходное САД, мм рт. ст.	144,4 (0,6)	144,6 (0,7)	146,3 (0,6)	144,4 (0,6)
Снижение САД от исходного уровня, мм рт. ст.	-13,4 (0,7)	-14,5 (0,7)	-10,2 (0,7)	-12,0 (0,7)
Разница в снижении САД vs плацебо, мм рт. ст. (95% ДИ)	-13,2 (-15,4-0,9)	-14,3 (-16,5-12,0)	-10 (-12,2-7,7)	-11,7 (-14,09,5)
Разница в снижении САД vs олмесартан, мм рт. ст. (95% ДИ)	-1,4 (-3,3-0,5)	-2,5 (-4,4-0,6)		
Значения p (vs олмесартан)	0,136	0,009		
Разница в снижении САД vs валсартан, мм рт. ст. (95% ДИ)	-3,2 (-5,1-1,3)	-4,3 (-6,3-2,4)		
Значения p (vs валсартан)	0,001	<0,001		

Продолжение на стр. 32.

Повышение эффективности контроля АД в клинической практике: все ли возможности мы используем?

Продолжение. Начало на стр. 31.

за последнее время. В 2011 г. частота достижения целевого уровня АД в популяции пациентов с АГ составляла около 14%, тогда как в ноябре 2015 г., по данным исследования СИСТЕМА, охватившего 11 областей Украины, этот показатель снизился до 6,4% (исследовалась частота достижения целевого уровня систолического АД – САД). Бесспорно, на эффективность контроля АД в украинской популяции в значительной степени повлияли политическая ситуация, высокий уровень стресса среди вынужденных переселенцев, участников военных действий на востоке страны и их родственников, а также резкое снижение уровня жизни населения. Однако даже показатель 14%, который был достигнут ранее, не может рассматриваться как оптимальный. Для сравнения – в США приблизительно такая же частота эффективного контроля АД была зафиксирована в 1992 г., а к 2013 г. этот показатель увеличился до 68,1%. Эти данные должны заставить всех нас задуматься, тем более, что сегодня эксперты США обсуждают целесообразность снижения САД в общей популяции пациентов с АГ до значений <140 мм рт. ст.

Поиск ответа на этот вопрос стал основной целью исследования SPRINT, в котором оценивали результаты снижения САД до уровня <120 мм рт. ст. у пациентов со значениями этого показателя <140 мм рт. ст. и высоким СС-риском. В исследовании участвовали 102 клинических центра США и Пуэрто-Рико и более 9 тыс. пациентов с АГ без СД. Период наблюдения составил более трех лет. Пациенты были рандомизированы в группу стандартного лечения (до достижения уровня САД 135–139 мм рт. ст.) и интенсивного лечения (до достижения уровня САД <120 мм рт. ст.). Результаты оценивали по частоте достижения первичной комбинированной конечной точки (инфаркт миокарда, острый коронарный синдром без инфаркта миокарда, инсульт, острая декомпенсированная СН, СС-смерть). Вторичными точками исследования служили отдельные составляющие первичной комбинированной точки и смерть от любых причин. Согласно результатам, полученным в ноябре 2015 г., интенсивное снижение АД приводило к значительному снижению частоты развития фатальных и нефатальных СС-событий, а также к смерти от любых причин, при этом разница между группами стала очевидной уже после первого года наблюдения. У пациентов в группе интенсивного лечения относительный риск развития первичной конечной точки оказался ниже на 25% по сравнению

с группой стандартной терапии. Кроме того, в группе интенсивного лечения оказалась ниже и частота некоторых других важных исходов, в том числе СН, общей и кардиоваскулярной смерти (рис. 1).

Итак, если мы обсуждаем преимущества дополнительного снижения САД, то следует рассмотреть, каким же образом можно обеспечить более интенсивное влияние на него.

В исследовании SPRINT в качестве стандартной терапии чаще всего назначали тиазидные диуретики (хлорталидон), АК (амлодипин), ИАПФ и, при наличии ИБС, – ББ. Для более интенсивного снижения АД дополнительно применяли БРА азилсартан или комбинацию азилсартан + хлорталидон. Представитель нового поколения БРА азилсартан (Эдарби) был выбран на основании данных, свидетельствующих о наличии у него преимуществ в снижении АД даже по сравнению с другими БРА, обладающими высокой антигипертензивной эффективностью, – валсартаном и олмесартаном. Так, в многоцентровом, в параллельных группах, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы, которое длилось 6 недель, азилсартан в дозе 80 мг/сут оказался эффективнее, чем валсартан и олмесартан в максимальных дозах по результатам как амбулаторного мониторинга, так и офисных измерений АД. В дозе 40 мг/сут азилсартан не уступал олмесартану (40 мг/сут) и был эффективнее валсартана (320 мг/сут) в снижении среднесуточного САД. В обеих дозах азилсартан снижал офисное САД в большей степени, чем препараты сравнения (табл.). Но самое главное – частота ответа (то есть достижения целевого уровня АД) составляла на фоне приема азилсартана 80 мг почти 60% против 49% в группах валсартана и олмесартана (W.B. White et al., 2011).

Способность азилсартана обеспечивать эффективный контроль АД (до 60%) была показана во всех исследованиях, в которых оценивали его антигипертензивную эффективность. Не стало исключением и исследование, в котором сравнивали эффекты азилсартана и «эталонного» ИАПФ рамиприла. Назначение последнего приводило к достижению целевых цифр АД только в 39% случаев (G. Bonner et al., 2013).

Установлено также, что азилсартан обладает рядом дополнительных позитивных эффектов, и пристальное внимание заслуживают данные, свидетельствующие о его возможном благоприятном влиянии на показатели углеводного обмена. В 2014 г. в ходе Всемирного конгресса кардиологов в г. Мельбурне

(Австралия) были представлены результаты экспериментального исследования, в ходе которого отмечена способность азилсартана повышать чувствительность скелетных мышц к инсулину (G. Lastra et al., 2013). С учетом этих данных особый интерес представляют клинические результаты применения азилсартана у пациентов с СД 2 типа и предиабетом: как оказалось, именно у данных категорий больных препарат демонстрирует наибольшие преимущества в снижении АД (W. White, 2016).

Впечатляющими выглядят и результаты исследования A. Ukimura с участием пациентов, которые находились на гемодиализе и у которых не удавалось эффективно контролировать АД, несмотря на современную антигипертензивную терапию, включающую применение олмесартана. Перевод этих больных с олмесартана на азилсартан приводил к улучшению контроля АД (рис. 2). Кроме того, на фоне применения азилсартана у пациентов наблюдалось снижение массы миокарда левого желудочка. Важным моментом является получение в этом исследовании доказательств того, что азилсартан не влияет на уровень натрия в плазме крови и не усугубляет гиперкалиемию – крайне опасное состояние для пациентов на гемодиализе, которое может привести к развитию тяжелых аритмий и смерти.

Безусловно, азилсартан, помимо индивидуальных свойств, обладает всеми благоприятными классовыми эффектами, обусловившими все более широкое применение БРА в клинической практике. В настоящее время хорошо известны многочисленные органопротекторные свойства БРА и их преимущества в лечении пациентов с нарушением почечной функции (в том числе – с диабетической нефропатией), способность улучшать функцию эндотелия сосудов, снижать выраженность системного воспаления. Хорошая переносимость и благоприятный профиль безопасности БРА делают их препаратами выбора во многих ситуациях. В случае азилсартана к данному перечню можно добавить дополнительные возможности в снижении не только среднесуточного, но и средненочного АД у нон-дипперов (H. Rakugi et al., 2012) и возможность благоприятного влияния на показатели углеводного обмена.

Подводя итоги, можно сделать следующие выводы:

- все основные группы препаратов первой линии терапии АГ оказывают сопоставимое влияние на общую и кардиоваскулярную смертность, поэтому врачам следует в первую очередь сосредоточиться на достижении целевых цифр АД, используя для этого все имеющиеся возможности;
- при построении схемы лечения АГ необходимо делать выбор в пользу препаратов, которые с наибольшей вероятностью обеспечат достижение целевого уровня АД, и у некоторых больных современные БРА могут быть оптимальным выбором;
- среди БРА наиболее значимое влияние на АД оказывает азилсартан, применение которого позволяет достичь целевого уровня АД не менее чем у 60% пациентов;
- азилсартан демонстрирует наибольшие преимущества в снижении и нормализации суточного профиля АД у особых категорий пациентов: нон-дипперов, с диабетом и предиабетом;
- данные о высокой эффективности азилсартана у пациентов, находящихся на гемодиализе, свидетельствуют о его широких перспективах в лечении наиболее трудных больных.

Подготовила Наталья Очеретяная

UA/AZI/0816/0010

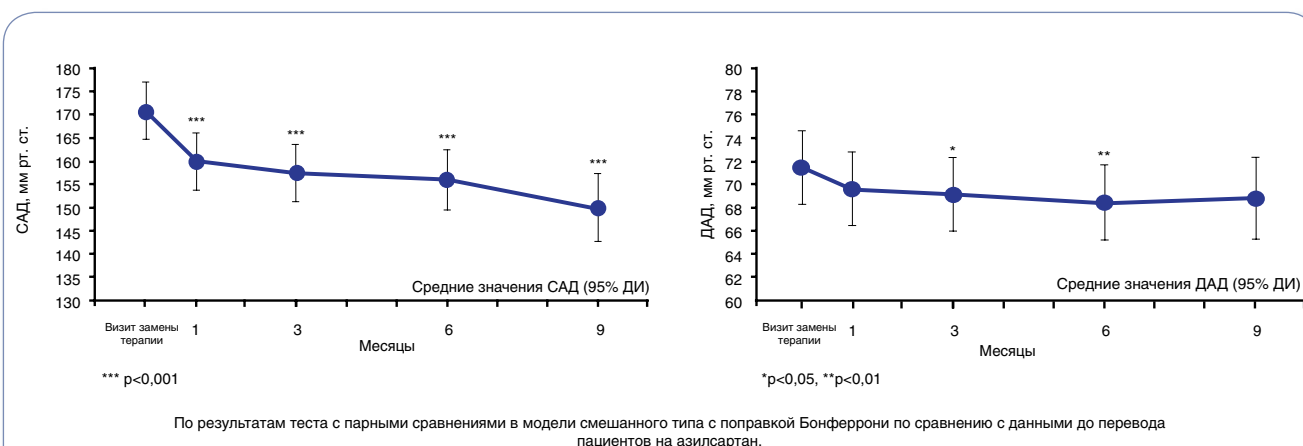


Рис. 2. АД у пациентов на гемодиализе при переключении с олмесартана (20–40 мг) на азилсартан (20–40 мг), результат 9 мес наблюдения (A. Ukimura et al., 2015)

Диуретик для пациента с ХСН: выбор оптимального

Торасемид – современный петлевой диуретик, рекомендованный для лечения пациентов с застойными явлениями, вызванными хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Результаты многих исследований указывают на важные клинические преимущества торасемида в своем классе, которые открывают возможности оптимизации терапии и улучшения прогноза.

В современной практике лечения ХСН роль диуретической терапии остается неизменной. Согласно недавно обновленным рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению сердечной недостаточности (P. Ponikowski et al., 2016) диуретики показаны всем пациентам с симптомами и признаками задержки жидкости, независимо от значений фракции выброса левого желудочка. У больных с декомпенсированной СН, госпитализированных в стационар с признаками легочного застоя и/или периферическими отеками, интенсивная диуретическая терапия быстро облегчает симптомы, восстанавливает эуволемию и создает условия для назначения и титрации доз прогноз-модифицирующих препаратов. У амбулаторных пациентов регулярный прием диуретика или комбинации диуретиков в режиме поддерживающей терапии оправдан в тех случаях, когда терапия адекватными дозами бета-адреноблокаторов и нейрогуморальных антагонистов (ингибитора АПФ или блокатора рецепторов ангиотензина II) не обеспечивает стабильного поддержания эуволемического состояния, а такая ситуация возникает у большинства больных.

В связи с тяжестью СН и прогрессирующим нарушением функции почек в большинстве случаев требуется назначение высокоактивных петлевых диуретиков или их комбинации с препаратами тиазидового ряда и антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМР). Петлевые диуретики составляют основу диуретической терапии. Из них чаще всего применяются фуросемид и торасемид. На первый взгляд, это взаимозаменяемые препараты, оба рекомендуются ЕОК без специальных указаний на отличия. На самом деле эти молекулы роднит только созвучность названий и принадлежность к одному классу по механизму действия, в остальном их свойства различаются настолько сильно, что это имеет большое практическое значение для поддержания состояния компенсации ХСН и профилактики осложнений, а возможно, и в отношении прогноза для жизни больных. Об этом свидетельствует обширная доказательная база, в том числе полученная в исследованиях с прямым сравнением фуросемида и торасемида.

Фармакокинетика и диуретический эффект

Основной эффект диуретика напрямую зависит от биодоступности препарата (процента от принятой внутрь дозы, который поступает в системный кровоток) и свойства молекулы достигать места действия – восходящей части петли Генле почечных канальцев. По сравнению с фуросемидом у торасемида биодоступность выше и ее вариабельность выражена меньше: 10-90 против 80-100% соответственно. Торасемид раньше начинает действовать, поскольку время достижения максимальной концентрации в крови у него меньше – в среднем 1,1 ч по сравнению с 2,4 ч у фуросемида. Эффект торасемида длится дольше – 18-24 ч по сравнению с 4-6 ч у фуросемида (D. Vargo et al., 1995). Кроме того, биодоступность фуросемида снижается на 30%, если препарат принимать незадолго до еды или после еды, а фармакокинетика торасемида не зависит от приемов пищи (J.J. DiNicolantonio, 2012).

Для диуретиков с коротким периодом полувыведения характерен эффект рикошета – задержка натрия и воды после окончания действия дозы. Торасемид

имеет самый длительный период активности (18-24 ч), что предотвращает резкие падения концентрации и создает меньше условий для рикошетной задержки натрия и воды.

Кроме того, длительность действия торасемида позволяет назначать этот диуретик для приема один раз в сутки, в то время как фуросемид обычно назначается в два приема, хотя наиболее обоснованным с точки зрения фармакокинетики является четырехкратный режим приема фуросемида (поскольку эффект принятой дозы практически исчерпывается через 4 ч). Прием торасемида один раз в сутки повышает приверженность пациентов к терапии примерно на 13% по сравнению с традиционным двукратным приемом фуросемида, что показано в специальных исследованиях (A.J. Claxton et al., 2001).

Известно, что ХСН сама по себе препятствует реализации терапевтических эффектов некоторых диуретиков, поскольку в патологических условиях изменяются параметры их фармакокинетики. По сравнению со здоровыми лицами абсорбция и диуретический эффект торасемида не нарушаются у пациентов с ХСН (D. Vargo et al., 1995; B. Bleske et al., 1998), в то время как у фуросемида и буметанида (последний в Украине не представлен) соответствующие показатели снижаются. Более того, диуретический эффект фуросемида достоверно снижается при декомпенсированной ХСН по сравнению с компенсированным течением. Подобного не наблюдалось при назначении торасемида (J.J. DiNicolantonio, 2012).

Дополнительные свойства

Накоплен большой массив данных в поддержку целесообразности блокирования минералокортикоидных рецепторов в миокарде и других тканях для подавления неблагоприятных биологических эффектов альдостерона, который играет важную роль в патогенезе СН. На этом основывается прогноз-улучшающий эффект АМР – спиронолактона и эплеренона (M.E. Rea et al., 2008; B. Pitt, 2001). Существуют данные, что торасемид (но не фуросемид) также препятствует развитию миокардиального фиброза за счет способности подавлять связывание альдостерона с его рецепторами (T. Tsutamoto et al., 2004; B. Lopez et al., 2007). Антиальдостероновый эффект торасемида объясняет калийсберегающее действие этого препарата, которое не наблюдается у фуросемида (J.J. DiNicolantonio, 2012). Более того, торасемид продемонстрировал свойство ингибировать гипертрофию гладкомышечного слоя сосудистой стенки под действием ангиотензина II, а также стимулировать синтез и высвобождение антифибротических факторов, таких как простациклин (B. Lopez et al., 2004, 2007). Эти дополнительные эффекты позволяют говорить об определенных преимуществах торасемида, особенно у пациентов с диастолической СН.

Показана способность торасемида снижать артериальное давление даже в минимальной дозе (2,5 мг), которой не достаточно для достижения натрийуретического эффекта (H. Ishido, H. Senzaki, 2008). Предполагается, что гипотензивное действие связано со свойствами торасемида ингибировать ангиотензин II- и эндотелин-1-индуцированную вазоконстрикцию или с повышением уровней простациклина и оксида азота (B. Lopez et al., 2004, 2007). Таким образом, торасемид может снижать артериальное давление (АД) преимущественно

за счет сосудорелаксирующих свойств, которых нет у фуросемида.

В контексте лечения ХСН важно отметить, что вазодилатирующее и гипотензивное действие торасемида помогает уменьшать постнагрузку на сердце. Рандомизированные клинические исследования продемонстрировали, что на фоне терапии фуросемидом показатели АД и постнагрузки (систолический объем левого желудочка) достоверно уменьшаются, а фракция выброса увеличивается по сравнению с применением фуросемида (J. Broekhuysen et al., 1986; N. Ferrara et al., 1997; S. Kasama et al., 2006).

Влияние на прогноз

Перечисленные плеiotропные эффекты торасемида могут объяснять влияние этого диуретика на течение ХСН и долгосрочный прогноз. В контролируемых исследованиях торасемид обеспечивал достоверное по сравнению с фуросемидом уменьшение частоты госпитализаций в связи с ухудшением течения СН и по другим сердечно-сосудистым причинам, а также улучшение функционального класса СН по NYHA (M. Murtay et al., 2001; K. Muller et al., 2006). Более того, в исследовании TORIC терапия торасемидом в дозе 10 мг/сут ассоциировалась с более чем 50% достоверным снижением смертности по сравнению с фуросемидом (40 мг/сут) и другими диуретиками (J. Cosin et al., 2002).

С учетом вышеизложенных преимуществ зарубежные и украинские эксперты (J.J. DiNicolantonio et al., 2012; B. Bickdeli et al., 2013; Л.Г. Воронков, 2016) предлагают

считать торасемид петлевым диуретиком первого выбора для лечения пациентов с ХСН и застойными явлениями.

Выводы для практики

- По сравнению с фуросемидом торасемид обладает неоспоримыми преимуществами параметров фармакокинетики, которые не зависят от тяжести ХСН и нарушения функции почек. Удобство приема торасемида 1 раз в сутки может дополнительно повышать приверженность пациентов к терапии.

- Торасемид – единственный петлевой диуретик со свойствами антагониста альдостерона, вазодилатирующим и антифибротическим эффектами. Благодаря этим дополнительным свойствам торасемид улучшает функцию сердца, снижает АД, противостоит процессам фибрирования миокарда.

- Более широкое применение торасемида (при наличии показаний к диуретической терапии) – это резерв профилактики декомпенсации ХСН, повторных госпитализаций и улучшения общего клинического прогноза.

В сложившейся экономической ситуации в нашей стране реальные возможности адекватной базисной терапии ХСН, как и других сердечно-сосудистых заболеваний, связаны с применением доступных генериков, в частности препаратов отечественного производства. Примером является Торадив – торасемид от украинского производителя «Фармекс Групп». Высокое качество производства в соответствии с требованиями GMP и ценовое преимущество по сравнению с европейскими аналогами делают препарат Торадив оптимальным диуретиком для пациентов с ХСН.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



Торагів

СУЧАСНИЙ ДІУРЕТИК, ВАРТИЙ ДОВІРИ

● розчин для ін'єкцій 20 мг / 4 мл № 5
● таблетки 10 мг № 30

ТОРАСЕМІД ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ЯКОСТІ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЗА ДОСТУПНОЮ ЦІНОЮ

ПЕРЕВАГИ:

- ♥ покращує функцію лівого шлуночка
- ♥ знижує смертність
- ♥ зменшує частоту і тривалість госпіталізацій з приводу серцевої недостатності
- ♥ підвищує переносимість фізичних навантажень
- ♥ зменшує функціональний клас серцевої недостатності за класифікацією NYHA *
- ♥ покращує якість життя

*Carmel Azula, Артеріальна гіпертензія, 4(18) 2011

ТОВ "ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ "ЗДОРОВ'Я", Україна, 61013, м. Харків, вул. Шевченка, 22 www.zt.com.ua

ТОВ "Фармекс Групп", Україна, 08300, м. Бориспіль, вул. Шевченка, 100

Тел.: +38 (044) 391 19 19; факс: +38 (044) 391 19 18; Тел. відділу збуту: +38 (044) 391 19 16 www.pharmex.com.ua

Старые проблемы и новые технологии в лечении

2 июня 2016 года на базе ГУ «Институт сердца МЗ Украины» (г. Киев) состоялась Вторая научно-практическая конференция «Актуальные вопросы кардиологии и кардиохирургии», на которой ведущие украинские специалисты и зарубежные гости обсуждали инновации в сфере интервенционных вмешательств, хирургических и аппаратных методов лечения ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности (СН).

Директор ГУ «Институт сердца МЗ Украины», член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Борис Михайлович Тодуров рассказал о современных возможностях экстренной реваскуляризации миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ).



В Украине ежегодно происходит около 50 тыс. ОИМ, и каждый седьмой случай становится фатальным. Даже своевременная госпитализация в специализированный кардиоцентр с возможностью выполнения экстренной коронарографии и чрескожной ангиопластики не гарантирует спасение всех тяжелых больных. В некоторых случаях стентирование не эффективно из-за многососудистого поражения коронарных артерий (КА), а иногда процедуру невозможно выполнить в связи со сложной локализацией окклюзии (на уровне бифуркации, передней межжелудочковой ветви левой КА — ЛКА). В то же время без экстренной реваскуляризации эти больные обречены. Открытое аортокоронарное шунтирование (АКШ) по жизненным показаниям в первые часы ОИМ — сложная операция с высоким риском. Летальность в лучших клиниках мира составляет от 12% (А. Assmann, 2013, Германия) до 17% (М. Saceres, 2012, США). Профессор Б.М. Тодуров доложил об опыте проведения таких операций в Институте сердца.

С 2011 по 2015 г. были экстренно прооперированы 129 пациентов с ОИМ (средний возраст $62 \pm 12,5$ года; 87 мужчин) в пределах 12 ч от начала симптомов. Докладчик отметил низкую осведомленность населения об ОИМ, поэтому остается актуальной проблема поздней обращаемости, и относительно небольшое количество больных поступают в пределах окна терапевтических возможностей. У 100 пациентов (77,5%) диагностировали ОИМ с элевацией сегмента ST, у 29 (22,5%) — ОИМ без элевации сегмента ST; 9 больных имели критически сниженную фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ <25%). У большинства пациентов (114) во время ангиографии выявлено самое неблагоприятное — трехсосудистое поражение КА, в 69% случаев — с поражением ствола ЛКА. У 9 пациентов была диагностирована острая митральная недостаточность. У 15 больных (11,7%) до операции предпринимались попытки коронарного стентирования, но в связи с неэффективностью данной процедуры принималось решение о выполнении экстренного АКШ. В 13 случаях пациенты направлялись на операцию в состоянии кардиогенного шока.

Поддержание гемодинамики для выполнения сложного стентирования или АКШ у столь тяжелых больных делает возможным применение метода экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Аппарат ЭКМО обеспечивает до 100% кровообращения и позволяет пациенту пережить критический период. После внедрения ЭКМО в Институте сердца удалось снизить госпитальную летальность при ОИМ до 4,2%, в основном за счет спасения пациентов с кардиогенным шоком, стеновыми и бифуркационными поражениями КА, у которых ранее проведение реваскуляризации миокарда считалось невозможным.

В 35 случаях (27,2%) применялась внутриаортальная баллонная контрапульсация — метод поддержки насосной функции ЛЖ путем введения в аорту специального баллона, который раздувается синхронно с пульсовой волной, создавая дополнительное давление. Баллонная контрапульсация добавляет к сердечному выбросу всего 10–15%, но для некоторых больных в состоянии кардиогенного шока с критически сниженной ФВ ЛЖ эта небольшая поддержка становится решающей.

У 107 из 129 пациентов с ОИМ выполнено АКШ в условиях искусственного кровообращения и умеренной гипотермии. У 9 больных одновременно проводили пластику митрального клапана. В 22 случаях операцию выполняли на работающем сердце без аппарата искусственного кровообращения, что было продиктовано наличием у пациентов цереброваскулярного заболевания и высоким риском ишемического поражения головного мозга.

Только у 9 больных АКШ выполняли с использованием в качестве шунта а. маммаг, что было обусловлено дефицитом времени для ее выделения. В остальных случаях применяли венозные шунты с целью как можно быстрее возобновить кровоснабжение миокарда.

В результате у 105 пациентов (81,4%) была достигнута полная реваскуляризация миокарда (шунтированы не меньше 3 КА). Госпитальная летальность составила 12,4% (умерли 16 из 129 пациентов), что соответствует результатам, полученным в лучших зарубежных клиниках.

Летальность была обусловлена в основном кардиогенным шоком у пациентов с ST-ИМ, в 2 случаях — острой митральной недостаточностью. Она, как правило, развивается при инфарктах с поражением огибающей ветви ЛКА, что вызывает некроз папиллярных мышц вплоть до их отрыва и острой несостоятельности клапана.

В послеоперационном периоде у 103 пациентов (79,8%) сохранялась СН, которая требовала инотропной поддержки дольше 48 ч. У 7 больных развилась почечная недостаточность, что обусловило необходимость проведения диализа. У 9 пациентов в связи с развитием легочной гипертензии наблюдалась дыхательная недостаточность. В 9 случаях отмечалась энцефалопатия, связанная с острым падением гемодинамики или с мультифокальным атеросклеротическим поражением с вовлечением мозговых сосудов.

Таким образом, опыт Института сердца подтверждает целесообразность и эффективность выполнения экстренной реваскуляризации миокарда у пациентов с ОИМ и нестабильной гемодинамикой, в состоянии кардиогенного шока или в случаях неэффективного интервенционного вмешательства. Летальность 12,4% можно считать приемлемой, учитывая, что без операции практически все пациенты этой группы не имели шансов выжить.

Заведующий отделением эндоваскулярной хирургии и ангиографии ГУ «Институт сердца МЗ Украины» Андрей Валерьевич Хохлов прокомментировал возможности интервенционных и аппаратных методов лечения ишемической кардиомиопатии (ИКМП) с дисфункцией ЛЖ.



ИКМП — патологическое состояние миокарда, обусловленное комплексом диффузных морфофункциональных нарушений, которые развиваются в результате хронической ишемии и эпизодов острой ишемии. Основными проявлениями ИКМП являются дилатация камер сердца и симптомокомплекс хронической СН (ХСН). Соответственно, два основных направления лечения таких больных включают восстановление перфузии гибернированного миокарда и лечение ХСН, которое в свою очередь состоит из оптимальной медикаментозной терапии и аппаратных методов.

Из современных аппаратных методов лечения СН доказано положительное влияние на прогноз имплантации кардиовертера-дефибриллятора и устройств ресинхронизирующей терапии. К сожалению, в связи с высокой стоимостью они очень редко применяются в Украине. По той же причине практически не используются механические устройства помощи желудочкам сердца. За рубежом они широко применяются в качестве моста к трансплантации сердца, а также пожизненной терапии у пациентов, которым трансплантация противопоказана или при длительном ожидании донорского органа.

В повседневной практике часто приходится принимать решение о проведении хирургической реваскуляризации или продолжении консервативного ведения пациентов с ИКМП и тяжелой дисфункцией ЛЖ. В научном сообществе продолжается обсуждение преимуществ того или иного подхода и роль предикторов риска. Периоперационные риски необходимо сопоставлять с потенциальной долгосрочной пользой от восстановления кровоснабжения жизнеспособной части миокарда. На выбор тактики влияет множество факторов. Как отметили в недавнем обзоре, посвященном этой теме, американские авторы (E.J. Velazquez, R.O. Bonow, 2015), генетика, биомаркеры, ишемия, оценка жизнеспособности миокарда, наличие митральной недостаточности не имеют такого влияния на решение о выполнении АКШ, как риск внезапной смерти, повторного ИМ, оценка функциональной способности миокарда, наличие многососудистого поражения КА и тяжесть ремоделирования ЛЖ (конечно-систолический объем ЛЖ ≥ 79 мл/м²). С другой стороны, наличие тяжелой

почечной недостаточности, меньшие значения конечно-систолического объема ЛЖ (<79 мл/м²), ФВ ЛЖ >28%, однососудистое поражение коронарного русла и ограниченная функциональная способность (<300 м в тесте 6-минутной ходьбы) считаются факторами в пользу медикаментозного ведения пациентов.

Современные технологии делают возможной реваскуляризацию миокарда даже у тяжелых пациентов с критической дисфункцией ЛЖ и в состоянии кардиогенного шока. В Институте сердца при выполнении АКШ и катетерной реваскуляризации для поддержки циркуляции успешно применяются технология ЭКМО и аортальная баллонная контрапульсация. К зарубежным разработкам последних лет относятся аксиальные катетерные насосы типа Impella, которые перекачивают кровь из ЛЖ в восходящий отдел аорты, обеспечивая циркуляцию от 2,5 до 5 л/мин. Устройство устанавливается эндоваскулярно — через феморальный или аксиллярный доступ, для временной (до 6 ч) поддержки кровообращения при эндоваскулярных вмешательствах, сопряженных с высоким риском у пациентов с тяжелым атеросклеротическим поражением КА и низкой ФВ ЛЖ. Также устройство Impella может применяться для более длительной (до 4 дней) разгрузки ЛЖ у пациентов с кардиогенным шоком в результате ОИМ или после открытых операций на сердце.

Похожее по принципу и показаниям устройство TandemHeart представляет собой портативный экстракорпоральный насос, который перекачивает оксигенированную кровь из левого предсердия в одну или обе бедренные артерии. Система также имплантируется через катетерный доступ и обеспечивает циркуляцию до 5 л/мин в течение нескольких часов — 14 дней.

Еще одна инновация в интервенционной кардиологии связана с использованием биodeградирующих стентов. Идея заключается в том, что каркас для восстановления просвета сосуда необходим временно, а биodeградирующий стент восстанавливает кровоток по КА, не оставляя после себя никаких следов. Теоретически обоснованы следующие преимущества биodeградирующих стентов перед традиционными металлическими:

- исключение постоянного источника раздражения и воспаления;
- сосуд остается свободным для повторных вмешательств;
- позволяют использовать неинвазивные методы обследования сосудов (компьютерную томографическую коронарную ангиографию).

Вместе с тем доказательная база в поддержку этой новой технологии эндоваскулярного лечения еще не накоплена, поэтому о клинических преимуществах говорить рано.

Таким образом, золотым стандартом лечения пациентов с ИКМП остается оптимальная медикаментозная терапия в сочетании с имплантацией кардиовертера-дефибриллятора для профилактики внезапной кардиальной смерти и выполнением хирургической реваскуляризации (АКШ). Но в отдельных случаях, например при наличии тяжелой сопутствующей патологии, повышающей операционный риск, интервенционная реваскуляризация с применением современных технологий может быть эффективной альтернативой открытому хирургическому вмешательству.

Кардиохирург ГУ «Институт сердца МЗ Украины», кандидат медицинских наук Олег Валерьевич Зеленчук продолжил тему хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ в свете данных доказательной медицины и рекомендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК).



На современном уровне кардиохирургии прямая реваскуляризация миокарда является достаточно безопасной операцией с госпитальной летальностью 1–3%. Низкая ФВ ЛЖ отрицательно влияет на эффективность АКШ, летальность в этой подгруппе больных достигает 10%. Тем не менее хирургическое лечение ИБС с тяжелой ХСН в сравнении с медикаментозным в большей мере повышает качество жизни и выживаемость больных,

что было показано в исследовании STICH. По результатам анализа базы данных университета Дюка (США) с 25-летним опытом хирургического лечения ИКМП, 5-летняя выживаемость прооперированных пациентов составила 61 против 37% в группе консервативной терапии (С.М. O'Connor et al., 2002).

пациентов с ишемической кардиомиопатией

Выявление дисфункциональных, но жизнеспособных сегментов миокарда, функция которых может быть восстановлена после успешной реваскуляризации, имеет решающее значение в определении тактики ведения пациентов. В современных европейских руководствах по реваскуляризации миокарда рекомендуется выполнять АКШ у пациентов с ФВ ЛЖ <35% только при наличии жизнеспособного миокарда. В руководстве ЕОК по лечению пациентов с СН не рекомендуется выполнение АКШ у пациентов с дисфункцией ЛЖ без симптомов стенокардии и без наличия жизнеспособного миокарда.

Перспектива восстановления насосной функции сердца и насколько это восстановление будет клинически значимым — главные вопросы, стоящие перед кардиологами и кардиохирургами. Для корректного решения вопроса о рогностическом преимуществе АКШ у пациентов с ИБС и хронической дисфункцией ЛЖ необходимо проведение дополнительных обследований, включая стресс-эхокардиографию и миокардиосцинтиграфию. Докладчик продемонстрировал клинические примеры, когда ФВ ЛЖ не соответствует жизнеспособности миокарда: у пациента с ФВ ЛЖ 35% радионуклидный метод выявил 30% жизнеспособного миокарда, и, наоборот, при ФВ ЛЖ 18% — более 60% жизнеспособного миокарда.

Также в ходе доклада были представлены результаты исследования, выполненного на базе Института сердца, в котором на достаточно большой выборке пациентов с ИКМП и ФВ ЛЖ (n=179) было показано, что процент жизнеспособного миокарда является решающим предиктором эффективности АКШ и долгосрочных исходов. Трехлетняя выживаемость в группе АКШ у больных с 30-100% жизнеспособного миокарда составила 81%, в группе АКШ у пациентов с <30% жизнеспособного миокарда — 8,3%, что меньше, чем у больных, которые получали только медикаментозную терапию (22%).

Таким образом, пациентам с ИБС и ХСН для решения вопроса о возможности проведения хирургической реваскуляризации необходимо проведение тщательного и полного обследования с оценкой не только степени поражения КА, но и процента жизнеспособного миокарда. Пациентам с ИБС, клиническими проявлениями стенокардии и СН высоких функциональных классов, множественными гемодинамически значимыми поражениями коронарного русла, подходящей для шунтирования анатомией дистальных отделов КА и сохранением ≥30% жизнеспособного миокарда рекомендуется прямая реваскуляризация.

Специалист отдела радионуклидной диагностики ГУ «Институт сердца МЗ Украины» Ирина Васильевна Новерко



рассказала о методах, которые применяются для оценки жизнеспособности миокарда у пациентов с ИБС. В алгоритме оценки жизнеспособности миокарда можно выделить три этапа:

- 1) фармакологическая стресс-эхокардиография с добутамином;
- 2) перфузионная сцинтиграфия миокарда с радиофармпрепаратами (РФП);
- 3) применение других визуализирующих методов — позитронно-эмиссионной и магнитно-резонансной томографии, контрастной эхокардиографии.

Радионуклидная диагностика считается самой надежной: чувствительность и специфичность радионуклидного исследования в оценке наличия участков ишемии и рубцовых изменений миокарда составляет 80-90%. Принцип миокардиосцинтиграфии заключается в том, что введенный РФП накапливается на мембранах митохондрий кардиомиоцитов, что позволяет с помощью детектора гамма-излучения визуализировать метаболически активные и неактивные (ишемизированные) участки миокарда.

Наиболее часто для миокардиосцинтиграфии применяются препараты, меченные радионуклидами технеция: ^{99m}Tc -МІВІ и ^{99m}Tc -тетрафосмин. Исследование проводится на двухдетекторной гамма-камере с интегрированной компьютерной томографией. Наиболее распространенная методика оценки жизнеспособности миокарда — однофотонная эмиссионная компьютерная томография. Количественная оценка жизнеспособности миокарда основана на определении процента включения РФП в 17-сегментной системе координат ЛЖ, при этом жизнеспособной считается ткань с фиксацией 45-50% препарата и выше.

Метод миокардиосцинтиграфии позволяет определить локализацию и распространенность ишемии миокарда или рубцовых изменений, функциональное значение

поражений КА, выявленных при коронарографии, процент жизнеспособного миокарда, а также оценивать эффективность реваскуляризационного лечения в динамике.

Миокардиосцинтиграфия показана пациентам с ИКМП, ФВ ЛЖ <35%, выраженной СН, а также больным после перенесенного ОИМ с обширной областью дисфункции миокарда и тяжелым поражением КА для принятия решения о дальнейшей тактике лечения.

Живой интерес участников конференции вызвала лекция зарубежного гостя — **профессора кардиологии Джеффри Андерсона (Университет Юта, США)**, который представил



результаты последних исследований в области интервенционной кардиологии, способных изменить практику в ближайшем будущем. Одним из них стало исследование ABSORB III, спланированное для подтверждения преимуществ и долгосрочной безопасности биодеградирующих сосудистых каркасов — стентов нового поколения. В этом исследовании пациентов с ИБС рандомизировали в группы стентирования с использованием

биодеградирующих каркасов (n=1312) или традиционных металлических стентов с лекарственным покрытием (n=686). Стенты нового типа также покрыты антипролиферативным препаратом (эверолимус), который выделяется в течение 3 мес после стентирования. Биополимерный каркас полностью растворяется в сосудистой стенке в течение 6-24 мес без каких-либо последствий для артерии, что ранее было подтверждено эндоваскулярным ультразвуковым исследованием у пациентов, которых наблюдали в течение 5 лет после стентирования.

В исследовании ABSORB III по результатам однолетнего наблюдения пациентов было показано, что биодеградирующие каркасы не уступают металлическим стентам как по успешности выполнения стентирования, так и по отдаленным результатам. Частота рецидивов стенокардии, тромбоза стентов и повторных реваскуляризаций, а также сердечно-сосудистая смертность не различались между группами. Таким образом, исследование ABSORB III подтвердило безопасность и эффективность биодеградирующих каркасов у пациентов со стабильной стенокардией или стабилизированным ОКС в сроки до 1 года. Более длительные исследования необходимы для подтверждения долгосрочных преимуществ нового типа стентов, которые пока что имеют только теоретическое обоснование.

Следующее исследование, которое прокомментировал профессор Андерсон, повлияло на экспертные рекомендации Американской коллегии кардиологов в отношении длительности двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) после коронарного стентирования. В исследовании OPTIDUAL изучали эффективность и безопасность ДАТ клопидогрелем и ацетилсалициловой кислотой (АСК) в течение 48 мес после интервенционного вмешательства. Получена тенденция к снижению частоты комбинированной первичной конечной точки (смерть, ИМ, инсульт, большое кровотечение), не достигшая статистической достоверности по сравнению с группой монотерапии АСК (относительный риск 0,75; 95% доверительный интервал 0,50-1,28; p=0,17). В дополнительном анализе частоты ишемических событий (смерть, ИМ, инсульт) преимущества ДАТ почти достигли порога статистической достоверности (ОР 0,64; 95% ДИ 0,40-1,02; p=0,06). Таким образом, данное исследование подтвердило возможность безопасного продления ДАТ до 48 мес (без значимого повышения частоты кровотечений и смертности) с эффектом пограничного, но не достоверного снижения частоты ишемических событий.

Профессор Андерсон считает, что если пациент хорошо переносил ДАТ в течение первого года после стентирования, то ее продление может обеспечить умеренную дополнительную пользу. Эта польза, скорее всего, обусловлена профилактикой повторных ИМ, не связанных с местом стентирования. Также лектор отметил тот факт, что клопидогрель по сравнению с другими ингибиторами P2Y12 (prasugrelom и ticagrelorom) реже вызывает кровотечения. В 2014 г. было завершено еще одно исследование, посвященное ДАТ. В исследовании DAPT изучалась ДАТ с prasugrelom, продленная до 30 мес у пациентов с ИБС после стентирования. Отмечалось достоверное снижение частоты тромбозов стентов и связанных с ними инфарктов, но ценой этих положительных результатов было увеличение частоты кровотечений и тенденция на грани достоверности к увеличению риска смерти. В исследовании

PEGASUS терапия тикагрелором дополнительно к АСК у пациентов с ИМ в анамнезе по сравнению с плацебо достоверно снижала частоту комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт), но так же, как в исследовании DAPT, ценой положительных эффектов было увеличение риска кровотечений.

По мнению профессора Андерсона, если в первый год приема ДАТ у пациента не было кровотечений, то можно рассмотреть возможность продления терапии, взвешивая потенциальную пользу и риски. В этом помогают специально разработанные шкалы, например шкала DAPT для оценки риска ишемических и геморрагических событий на фоне терапии prasugrelom.

Положительные рекомендации приводятся в недавно обновленном руководстве Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца по длительности ДАТ у пациентов с ИБС. Больным, перенесшим стентирование стентами с лекарственным покрытием по поводу стабильной стенокардии, рекомендуется ДАТ с клопидогрелем в течение как минимум 6 мес после процедуры (класс рекомендаций I, уровень доказательств В). Пациентам с острым коронарным синдромом — ОКС (нестабильной стенокардией или ОИМ) после стентирования металлическими стентами или стентами с лекарственным покрытием показана ДАТ ингибиторами P2Y12 (клопидогрелем, prasugrelom или ticagrelorom) в течение как минимум 12 мес (класс рекомендаций I, уровень доказательств В). У пациентов, которые хорошо переносили ДАТ в первый год после стентирования по поводу ОКС, у которых не было кровотечений и отсутствуют значимые факторы риска кровотечений, можно рассмотреть возможность продления ДАТ (с клопидогрелем, prasugrelom или ticagrelorom) за пределами 12 мес (класс рекомендаций IIb, уровень доказательств А).



В сентябре 2015 г. опубликованы результаты исследования LEADLESS II, которые способны произвести революцию в сфере интервенционного лечения аритмий сердца. В этом исследовании изучались эффективность и безопасность беспроводных кардиостимуляторов. Миниатюрное устройство Nanostim по принципу «все в одном корпусе» имплантируется непосредственно в правый желудочек через эндоваскулярный доступ. В отличие от традиционной технологии кардиостимуляции не требуется формировать подкожное ложе для корпуса устройства, и исчезают проблемы, связанные с повреждением проводов и инфицированием. Процедура имплантации занимает менее 30 мин. Кроме того, в активе новой технологии — косметический эффект, комфорт пациента, срок службы батареи более 10 лет и совместимость с МРТ-исследованием.

В многоцентровое нерандомизированное исследование LEADLESS II включали пациентов с фибрилляцией предсердий, атриовентрикулярной блокадой 2-3 степени или бифасцикулярной блокадой ножек пучка Гиса и медленным желудочковым ритмом. Средний возраст выборки — 76 лет, 37% составили женщины. У 93% пациентов (n=289) процедура имплантации Nanostim выполнена успешно. Осложнения возникали редко: перфорация сердца — в 1,3% случаев, сосудистые осложнения — в 1,3%, миграция устройства — в 1,7%. Важным преимуществом Nanostim является возможность легкого и быстрого удаления, которое также производится эндоваскулярно.

Перспективы практического внедрения инноваций выглядят многообещающе, но необходимо провести дальнейшие исследования для оценки долгосрочных эффектов. В этом году Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) были одобрены биорассасываемые стенты и беспроводные кардиостимуляторы, что открывает им путь в клинику.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

Спіронолактон САНДОЗ®

**М'яко натрій виганяє,
калій вправно зберігає!**



Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу СПІРОНОЛАКТОН САНДОЗ®

Склад: діюча речовина: спіронолактон; 1 таблетка містить 50 мг або 100 мг спіронолактону; допоміжні речовини: для детальної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Калійзберігаючі діуретики. Код АТХ C03D A01. **Клінічні характеристики. Показання.** Застійна серцева недостатність у пацієнтів, які не відповідають на лікування іншими діуретиками, або у разі необхідності потенціювання їх ефектів; есенціальна артеріальна гіпертензія, головним чином у разі гіпокаліємії (зазвичай у комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами); цироз печінки, що супроводжується набряками та/або асцитом; первинний гіперальдостеронізм; набряки, зумовлені нефротичним синдромом; гіпокаліємія, у разі неможливості отримання іншої терапії; препарат застосовують для профілактики гіпокаліємії у пацієнтів, які отримують серцеві глікозиди, у разі якщо інші підходи розглядаються як недоцільні або невідповідні. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-яких інших допоміжних речовин; анурія, гостра ниркова недостатність, виражене порушення азотовидільної функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації <10 мл/хв); тяжка ниркова недостатність, що супроводжується олігурією або анурією (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв на 1,73 м² поверхні тіла і/або креатинін сироватки крові вище 1,8 мг/дл); гіперкаліємія; гіпонатріємія; хвороба Аддісона; гіповолемія або зневоднення. **Спосіб застосування та дози.** Дозу визначають індивідуально, залежно від тяжкості перебігу та ступеня гіперальдостеронізму. Для отримання інформації щодо способу застосування див. повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. **Діти.** Спіронолактон Сандоз®, таблетки по 50 мг застосовують у педіатричній практиці. **Побічні реакції.** Побічні реакції є наслідком конкурентного антагонізму альдостерону, що збільшує екскрецію калію та антиандрогенну дію спіронолактону. Для більш детальної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. **Термін придатності.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Р.П. № UA/14227/01/01, UA/14227/01/02, видане МОЗ України 03.03.2015 терміном на 5 років. Коротка інструкція укладена відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу СПІРОНОЛАКТОН САНДОЗ®, затвердженої Наказом МОЗ України від 03.03.2015 зі змінами від 19.07.2016.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 495 28 66, ua.pv@sandoz.com, www.sandoz.ua

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

SANDOZ A Novartis
Division

Европейский спиронолактон делает доступнее прогноз-модифицирующую терапию для украинских пациентов с ХСН

Спиронолактон – хорошо знакомый многим клиницистам калийсберегающий диуретик, по новой классификации относящийся к антагонистам минералокортикоидных рецепторов (АМР), с патогенетически обоснованными механизмами действия и доказанным положительным влиянием на клинический прогноз при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Несмотря на рекомендацию I класса от Европейского общества кардиологов (ЕОК), в клинической практике препараты класса АМР используются недостаточно. Пробел между реальным применением АМР и количеством пациентов, которые могли бы получить пользу от их назначения, указывает на нераскрытый потенциал снижения смертности, частоты повторных госпитализаций и сокращения расходов на лечение ХСН. Заполнить этот пробел в нашей стране могут качественные генерики спиронолактона.

Спиронолактон был синтезирован в 1957 г. как молекула со свойствами конкурентного антагониста эффектов альдостерона в почечных канальцах. С 1960-х годов препарат применялся в качестве вспомогательного калийсберегающего диуретика для лечения отеочного синдрома у пациентов с ХСН. В 1980-х годах интерес к нему несколько снизился в связи с синтезом и внедрением в практику ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), у которых также был открыт эффект блокады альдостерона (Ю.Ф. Осмоловская и соавт., 2013). И только в 1999 г. в исследовании RALES было установлено положительное влияние спиронолактона на выживаемость пациентов с тяжелой систолической ХСН.

В этом исследовании добавление спиронолактона в низких, недиуретических дозах (12,5-50 мг/сут) к стандартной на тот момент терапии (дигоксин, диуретики и ингибиторы АПФ) привело к достоверному снижению смертности от всех причин на 30% и частоты госпитализаций – на 35% за 2 года наблюдения.

Указанные результаты послужили поводом для досрочного завершения исследования. Общая смертность снижалась за счет уменьшения частоты как смерти от прогрессирования ХСН, так и внезапной кардиальной смерти (B. Pitt et al., 1999). Исследование RALES стало поворотным пунктом в формировании современных взглядов на место АМР в лечении ХСН.

В настоящее время известно, что прогноз-модифицирующее действие спиронолактона обусловлено не диуретическим и калийсберегающим эффектами, а блокадой неблагоприятных биологических эффектов альдостерона путем конкурентного связывания с минералокортикоидными рецепторами. Воздействуя на эти рецепторы, обнаруженные в сосудах, сердце, почках и других органах, альдостерон вызывает повышение артериального давления, увеличивает реабсорбцию натрия, задержку жидкости и снижает уровень калия (Ю.Ф. Осмоловская и соавт., 2013). Альдостерон рассматривается как один из важнейших нейрогуморальных факторов, запускающих процессы фиброза и ремоделирования миокарда, а также вызывает изменения реполяризации и функции ионных каналов мембраны кардиомиоцитов, приводящие к возникновению опасных для жизни сердечных аритмий (B. Greenberg et al., 2006; B. Pitt et al., 2014).

К доказанным полезным эффектам блокады альдостерона относятся замедление формирования фиброза миокарда, подавление ренин-ангиотензиновой и симпатоадреналовой систем, нормализация функции эндотелия, угнетение системного воспаления. Эти эффекты трансформируются в улучшение клинического прогноза пациентов с ХСН, связанное со снижением риска фатальных аритмий, замедлением процессов ремоделирования сердца, блокадой системных механизмов прогрессирования СН, снижением риска развития тромбоза (А.Э. Багрий и соавт., 2010).

В условиях избыточного образования свободных радикалов, сопровождающего все сердечно-сосудистые заболевания, минералокортикоидные рецепторы становятся чувствительными также к кортизолу – гормону хронического стресса. Поэтому термин «антагонисты минералокортикоидных рецепторов» применяется чаще, чем «антагонисты альдостерона» (Л.Г. Воронков, 2016).

Согласно последним рекомендациям ЕОК по ведению пациентов с СН (обновлены в июле 2016 г.) АМР показаны в сочетании с бета-адреноблокатором и ИАПФ или с блокатором рецепторов ангиотензина II (БРА) при переносимости ИАПФ пациентам с клиническими проявлениями ХСН II-IV функциональных классов по NYHA и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ≤35% с целью облегчения симптомов, предотвращения эпизодов ухудшения СН, приводящих к повторным госпитализациям, и повышения выживаемости.

Рекомендуемая ЕОК стартовая доза АМР – 25 мг/сут, целевая – 50 мг/сут. Терапию спиронолактоном можно начинать в стационаре и продолжать длительно в амбулаторных условиях. Положительное влияние на прогноз сохраняется столько времени, сколько продолжается блокада неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов альдостерона.

Диуретические дозы спиронолактона выше, чем болезнь-модифицирующие. Некоторым пациентам может потребоваться доза ≥75-150 мг/сут для потенцирования эффекта петлевых диуретиков и преодоления терапевтической резистентности отеочного синдрома. Калийсберегающий эффект спиронолактона также может быть полезным для профилактики гипокалиемии у пациентов, принимающих дигоксин.

Учитывая и без того сложные схемы лечения ХСН, которых предстоит придерживаться пациенту, ему следует объяснить пользу от назначения еще одного препарата для длительной терапии (увеличение продолжительности жизни, снижение частоты декомпенсаций

ХСН, повторных госпитализаций, а значит, и суммарных расходов на лечение).

Несмотря на доказанное положительное влияние на прогноз, АМР все еще недостаточно используются в клинической практике. По данным первого национального срезового исследования UNIVER (Л.Г. Воронков и соавт., 2012), среди почти 3 тыс. амбулаторных пациентов с ХСН 28,8% принимали АМР, преимущественно спиронолактон. В подгруппе пациентов с систолической ХСН этот показатель составил 47,8%, а среди пациентов с ФВ ЛЖ ≤35% (то есть с жесткими показаниями к назначению АМР по рекомендациям ЕОК) АМР принимали чуть больше половины – 51,2% (рис.). Таким образом, каждый второй пациент не получал терапию, которая могла бы увеличить продолжительность жизни и сократить частоту госпитализаций по поводу обострения СН еще на 25-30% сверх того положительного эффекта, который обеспечивают ИАПФ и бета-адреноблокаторы.

Зарубежные эксперты склонны объяснять недостаточное применение АМР боязнью развития гиперкалиемии и ее фатальных осложнений в результате калийсберегающего действия эплеренона и спиронолактона (B. Pitt, 2014). Вместе с тем в исследовании RALES не было зафиксировано ни одного случая фатальной гиперкалиемии у пациентов, принимавших спиронолактон; в средней дозе (25 мг/сут) он редко, всего в 2% случаев, вызывал значимое повышение уровня калия. То же самое справедливо в отношении эплеренона, который продемонстрировал отличный профиль безопасности в крупных клинических исследованиях.

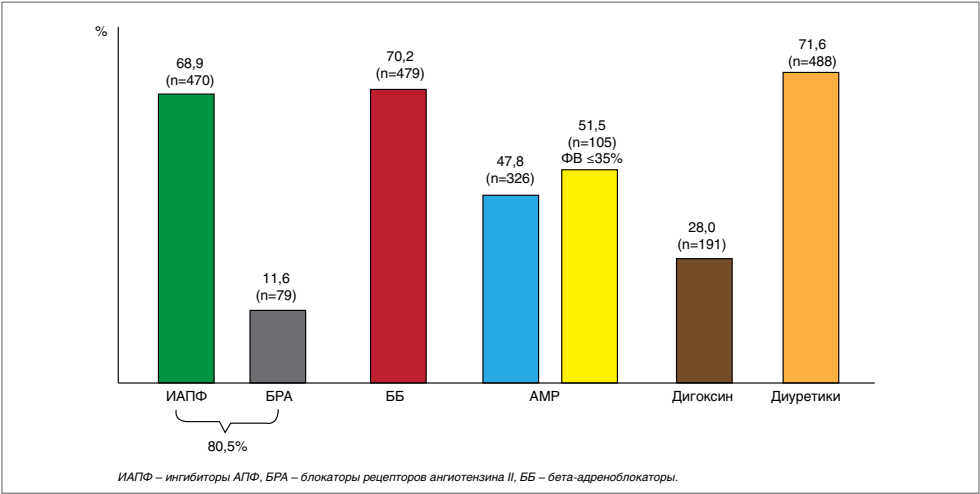


Рис. Структура терапии нейрогуморальными антагонистами, диуретиками, АМР и дигоксином у амбулаторных пациентов с ХСН с систолической дисфункцией в украинской популяции (n=682) по данным исследования UNIVER

Таблица. Средневзвешенные розничные цены на препараты спиронолактона, представленные на украинском рынке*					
Название препарата	Производитель	Форма выпуска, дозировка	Количество в упаковке	Цена за одну упаковку, грн	Цена за одну дозу 50 мг, грн
Спиронолактон Сандоз	Сандоз (Германия)	Таблетки 50 мг	30	77,96	2,59
Верошпирон	Геден Рихтер (Венгрия)	Капсулы 50 мг	30	193,36	6,44
Спиронолактон-Дарница	ЧАО Дарница (Украина)	Таблетки 25 мг	30	61,98	4,13

*Сравнение дозировок 50 и 25 мг по данным сайта Компендиум по состоянию на июнь 2016 г.

Хотя гиперкалиемия в повседневной практике встречается чаще, чем в контролируемых клинических исследованиях с жестким протоколом, меры безопасности, основанные на доступных методах лабораторного контроля, сводят риски к минимуму. Опасность развития гиперкалиемии при тщательном мониторинге функции почек и содержания электролитов в крови минимальна по сравнению с пользой, которую могут получить пациенты (B. Pitt, 2014).

Принципы отбора пациентов для назначения АМР и последующего наблюдения с выполнением повторных анализов для контроля уровня электролитов в крови и функции почек подробно изложены в соответствующем разделе рекомендаций ЕОК по медикаментозной терапии ХСН (2016). Анализы крови на креатинин, азот мочевины и электролиты являются общедоступными и не отнимают много времени. Следует отметить, что по рекомендациям ЕОК исходно повышенный уровень калия и сниженная функция почек не являются абсолютными противопоказаниями к назначению АМР. Если уровень калия составляет >5,5 ммоль/л или креатинина >221 мкмоль/л при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м², рекомендуется уменьшить дозу в 2 раза и продолжать отслеживать электролитные и биохимические показатели. И только при гиперкалиемии >6,0 ммоль/л, уровне креатинина >310 мкмоль/л или СКФ <20 мл/мин/1,73 м² рекомендуется отменить АМР, при этом следует иметь в виду возможность возобновления терапии после нормализации показателей.

Вероятно, в нашей стране недостаточное применение АМР в большей степени обусловлено высокой стоимостью терапии ХСН в целом. С момента публикации результатов исследования UNIVER прошло больше трех лет, но с учетом сложившейся в Украине социально-экономической ситуации за последние три года структура назначений прогноз-модифицирующих препаратов вряд ли изменилась в лучшую сторону. Пробел между реальным применением АМР и количеством пациентов, которые могли бы получить пользу от их назначения, могут заполнить доступные генерики.

Несмотря на более чем 50-летнюю клиническую историю молекулы спиронолактона, выбор препаратов на отечественном фармацевтическом рынке очень ограничен. Оптимальным соотношением цены и качества выделяется генерик европейского производства Спиронолактон Сандоз. Препарат производится в таблетках по 50 и 100 мг спиронолактона, которые можно делить, получая дозировки с интервалом в 25 мг. Это позволяет соблюдать рекомендации ЕОК по назначению АМР в режиме прогноз-модифицирующей терапии низкими дозами (начальная доза – 25 мг, с повышением через 4-8 нед до 50 мг).

Как видно из таблицы, компания Сандоз предлагает наименьшую стоимость дозировки 50 мг среди трех представленных на рынке препаратов спиронолактона. Таблетку Спиронолактон Сандоз (100 мг) удобно делить пополам, таким образом, стоимость терапии дозой 50 мг составит менее 2 грн в сутки.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что Спиронолактон Сандоз, обладающий оптимальным соотношением стоимости и качества, является самым доступным европейским препаратом класса АМР в Украине. Его применение в составе прогноз-модифицирующей терапии систолической ХСН (вместе с бета-адреноблокатором и ингибитором АПФ или БРА) отвечает современным рекомендациям ЕОК и помогает обеспечить дополнительную пользу для украинских пациентов.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

3-09-СПИ-РЕЦ-0916

37

Ацетилсалициловая кислота в первичной профилактике: мировые тенденции и новые практические подходы

Польза от приема низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) в качестве средства вторичной профилактики тромботических сердечно-сосудистых событий (ССС) убедительно доказана. По данным метаанализа рандомизированных исследований, антиагрегантная терапия АСК уменьшает риск нефатального инфаркта миокарда (ИМ), нефатального инсульта и сердечно-сосудистой смертности на 22% [1].

При этом наиболее эффективными являются низкие дозы АСК – 75-150 мг (рис. 1). АСК рекомендуют экспертные ассоциации Европы, США, Канады и Великобритании в качестве терапии первой линии для вторичной профилактики у пациентов, перенесших ИМ, острый коронарный синдром и интервенционные вмешательства, на коронарных артериях – ангиопластику и стентирование. Кроме того, АСК является частью комбинированной антиагрегантной терапии в сочетании с клопидогрелем, прасугрелем и тикагрелором. При вторичной профилактике количество пациентов, благодаря приему АСК избежавших повторных сердечно-сосудистых катастроф, намного превышает количество больных, у которых возникают кровотечения как побочный эффект антиагрегантной терапии. По последним оценкам, соотношение польза/риск составляет 10:1 [3].

Что касается первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), то роль АСК не раз становилась предметом дискуссий. Под применением АСК с целью первичной профилактики следует понимать использование антиагрегантного эффекта препарата для предотвращения потенциально фатальных

и инвалидирующих тромбоэмболических событий – ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти у пациентов без диагностированного ССЗ, но с факторами риска, такими как артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, хроническая болезнь почек, наличие ССЗ у близких родственников. С одной стороны, АСК остается единственным антиагрегантом, не только изученным в больших популяциях (9 крупных РКИ, >100 тыс. участников), но в отношении которого доказано достоверное снижение частоты первичного ИМ у лиц с факторами риска [1]. С другой стороны, профилактический эффект АСК носит умеренный характер, а риск развития ССС в популяции лиц без ССЗ намного ниже, чем у пациентов с установленными диагнозами ИБС или цереброваскулярной патологии. Поэтому необходимо четко представлять, кто может получить пользу от профилактического приема АСК [4].

Последние экспертные рекомендации США и Европы по первичной профилактике ССЗ базируются на похожих концепциях соотношения рисков ССС и кровотечений. К наиболее важным факторам риска ССЗ отнесены АГ, гиперхолестеринемия, сахарный диабет (СД), а самыми

важными факторами риска кровотечений признаны пептические язвы желудка и сопутствующий прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Возраст же является фактором, который повышает как риск ССЗ, так и риск кровотечений. В то же время рекомендации экспертных ассоциаций отличаются друг от друга пороговыми значениями риска для принятия решений. Кроме того, в некоторых рекомендациях по первичной профилактике учитывается превентивный эффект АСК в отношении колоректального рака.

Европейский подход: «природа не делает прыжков»

Рабочая группа по тромбозам Европейского общества кардиологов (ЕОК) рекомендует назначать АСК с целью первичной профилактики тем лицам, у которых 10-летний риск ССС превышает 20%, при условии отсутствия явных факторов риска кровотечений (рис. 2). Пациенты с 10-летним риском ССС 10-20% относятся к «категории неопределенности» – решение назначать или нет АСК оставляют на усмотрение врача и пациента [5].

В качестве эпиграфа к комментарию рабочей группы ЕОК выбрана цитата из средневекового трактата Готфрида Лейбница: «Natura non facit saltus» (природа не делает прыжков). Анализируя результаты исследований, посвященных изучению АСК в первичной профилактике, авторы отмечают: «Трудно представить себе, опускаясь по спектру кардиоваскулярного риска от вторичной профилактики к первичной, что коэффициент польза/риск резко уменьшится, моментально сделав АСК непривлекательной. Природа обычно не делает прыжков». Кроме того, в сфере первичной профилактики эффекты АСК остаются недостаточно изученными в диапазоне сердечно-сосудистого риска от 1 до 2 на 100 пациенто-лет (10-летний риск 10-20%). Нельзя исключить, что польза превышает риск кровотечений в этой «серой зоне».

По сравнению с рекомендациями ЕОК по профилактике ССЗ 2012 года [6], в которых АСК однозначно не рекомендовалась для первичной профилактики у пациентов без диагноза ИБС или цереброваскулярного заболевания в связи с повышенным риском больших кровотечений, эксперты рабочей группы по тромбозам (2014 г.) сделали шаг навстречу мировой тенденции – назначать АСК практически здоровым лицам с факторами риска, с учетом соотношения пользы и вероятности кровотечений. В этом году обновлены рекомендации ЕОК по профилактике ССЗ, но позиция общества продолжает оставаться более консервативной, чем рекомендации американских экспертных обществ.

Но у рядового практикующего врача при оценке необходимости в профилактическом назначении АСК пациенту без активных жалоб и отсутствии объективных изменений со стороны органов и систем возникает закономерный вопрос: нужно ли доказывать отсутствие ССЗ для назначения пациенту АСК? С этой позиции дополнительные исследования, которые с высокой степенью вероятности могут выявить или исключить ССЗ, не всегда оправданны как с медицинской, так и с экономической точки зрения. Поэтому в условиях ограниченного бюджетирования здравоохранения актуальным является применение оценочных шкал для выявления пациентов без диагностированного ССЗ, которым по совокупности факторов риска назначение низких доз АСК будет полезно в плане снижения риска возникновения ССЗ.

Американский подход: смелее назначайте АСК здоровым, это предотвращает не только ССЗ, но и рак

В США раньше, чем в Европе, был преодолен психологический барьер назначения АСК практически здоровым лицам для профилактики будущих ССС, что, по-видимому, связано с развитым рынком медицинского страхования и превентивной направленностью медицинской помощи. При анализе американских рекомендаций становится очевидным более широкий охват населения первичной профилактикой с применением АСК.

Американская коллегия торакальных врачей в руководстве 2012 г. рекомендует назначать низкие дозы АСК (75-100 мг) для ежедневного приема лицам в возрасте ≥50 лет без симптомного ССЗ [7].

Американская диабетическая ассоциация рекомендует АСК в дозах 75-162 мг/сут для первичной профилактики заболеваний сердца у лиц с СД в возрасте ≥50 лет (мужчины) и >60 лет (женщины) или с дополнительными факторами сердечно-сосудистого риска [8].

В рекомендациях по первичной профилактике инсульта Американской ассоциации сердца / Американской ассоциации инсульта порог сердечно-сосудистого риска, при котором следует рассмотреть назначение АСК, существенно ниже, чем тот, который определен рабочей группой ЕОК, и составляет он 6-10% в ближайшие 10 лет [9].

Знаковым событием этого года стал выход обновленных рекомендаций профилактической службы США (US Preventive Services Task Force – USPSTF), в которых АСК впервые рекомендована для первичной профилактики не только ССЗ, но также колоректального и других видов рака [10]. Появляются все новые доказательства уменьшения риска развития рака толстой кишки и больших опухолей пищеварительного тракта на фоне длительного приема АСК. Следует отметить, что специальных исследований, посвященных оценке профилактического эффекта АСК в отношении рака, не проводилось. Все данные получены при анализе результатов исследований по сердечно-сосудистой профилактике [11]. Прием АСК длительно до 20 лет ассоциировался со снижением частоты проксимального рака толстой кишки на 55%, причем доза 75 мг обеспечивала такой же профилактический эффект, что и более высокие дозы [12]. Механизмы канцеропревентивного эффекта АСК не до конца понятны. Есть некоторые основания предполагать, что они связаны с ингибированием циклооксигеназы 1 [13]. Так или иначе, преимущества АСК перевешивают риски кровотечений, если эффекты профилактики ССЗ и рака рассматривать в совокупности [11]. Такой подход к оценке полезных эффектов объясняет укрепление позиций АСК в первичной профилактике в США.

Новые рекомендации USPSTF, опубликованные в апреле 2016 г. [10], замещают предыдущие рекомендации по использованию АСК для профилактики ССС (2009) и рекомендации по применению АСК и НПВП для профилактики колоректального рака (2007).

USPSTF рекомендует назначать АСК для длительной профилактики ССЗ и рака лицам в возрасте 50-59 лет с 10-летним кардиоваскулярным риском как минимум 10%, которые неотягощены факторами риска кровотечений и выражают готовность принимать низкую дозу АСК ежедневно по крайней мере в течение ближайших 10 лет (класс рекомендации В).

USPSTF также рекомендует в индивидуальном порядке рассматривать возможность назначения АСК для длительной профилактики ССЗ и рака лицам в возрасте 60-69 лет с 10-летним кардиоваскулярным риском от 10% (класс рекомендации С).

В любом случае авторы рекомендаций считают, что решение следует принимать с учетом

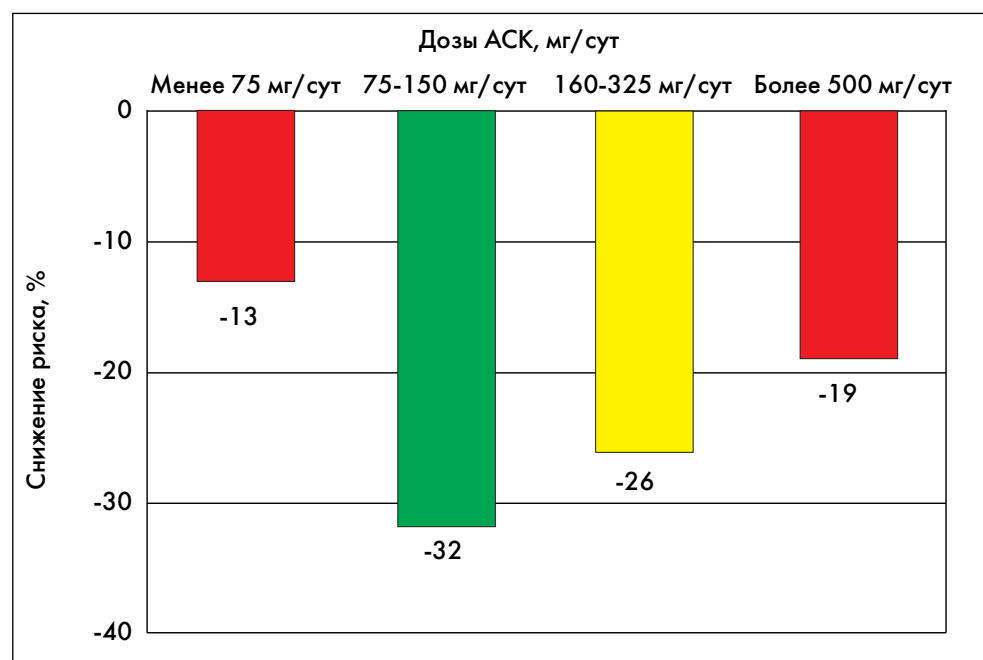


Рис. 1. Снижение риска сердечно-сосудистых событий при приеме разных доз АСК по данным метаанализа рандомизированных исследований [2]

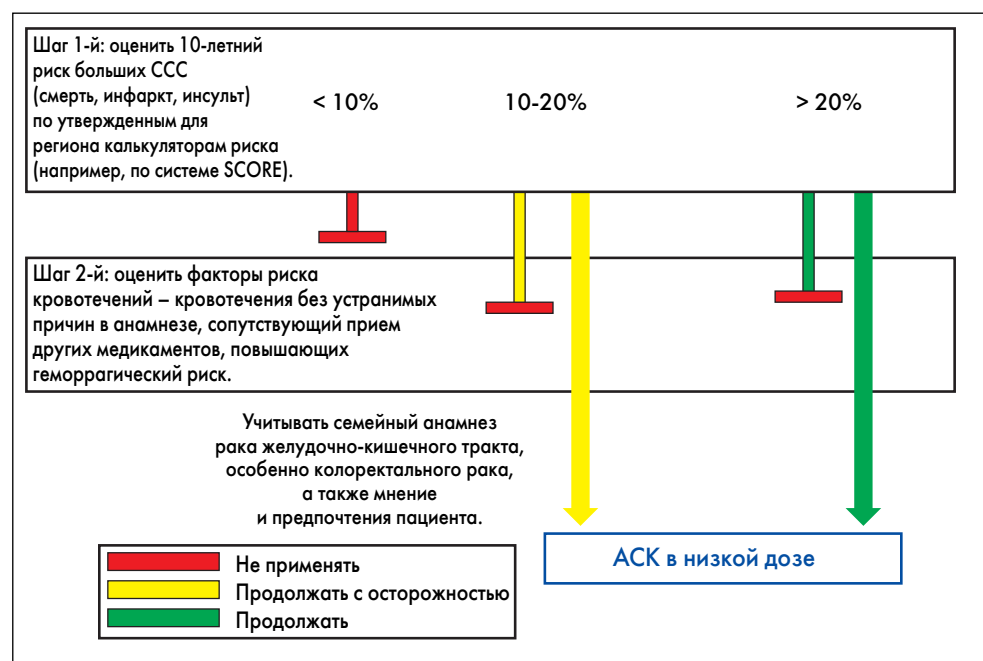


Рис. 2. Алгоритм принятия решений в соответствии с рекомендациями рабочей группы по тромбозам Европейского общества кардиологов [5]

мнения пациентов. Одни из них больше всего хотят избежать инфаркта или инсульта, не придавая большого значения риску кровотечений. Им АСК может быть назначена даже при меньшем кардиоваскулярном риске (<10%) – при условии отсутствия существенных факторов риска геморрагических осложнений (язвенной болезни, приема НПВП). Для других, напротив, информация о повышенном риске кровотечений может стать решающей для отказа от приема АСК.

Рекомендации USPSTF основаны на специально разработанной модели взаимодействия рисков и демографических факторов [14], учитывающей, какие группы пациентов могут получить максимальную пользу от первичной профилактики с применением АСК. Согласно предложенной модели долгосрочный прием АСК снижает заболеваемость у большинства мужчин и женщин без повышенного риска кровотечений (язвы ЖКТ в анамнезе, недавние кровотечения, прием препаратов, повышающих кровоточивость). Наибольшую пользу получают те, кто начинает принимать АСК в возрасте 40–69 лет. У лиц старше 70 лет с 10-летним кардиоваскулярным риском ≤20% исследователи не подтвердили преобладания пользы над риском кровотечений. Недостаточно данных для составления рекомендаций по применению АСК у лиц <50 лет. Пожилой (старше 70 лет) у пациентов без ССЗ становится ограничивающим фактором, поскольку вероятность желудочно-кишечных кровотечений возрастает. Кроме того, существуют дополнительные трудности, связанные с сопутствующими заболеваниями и их медикаментозной терапией.

От популяционных рекомендаций к индивидуальной оценке пользы и риска

Подход к назначению АСК, предлагаемый в европейских и американских рекомендациях, все же остается в большей степени популяционным, чем индивидуальным. Рекомендации разработаны для категорий населения, объединенных определенными признаками. Основным фактором является сердечно-сосудистый риск, но возникает вопрос: каким образом его оценивать? Для подсчета вероятности наступления ССС существуют специальные шкалы, основанные на данных эпидемиологических исследований, например Фремингемская шкала ИБС, SCORE, где учитываются возраст, пол и основные модифицируемые факторы риска ССЗ. Однако, как отмечают эксперты рабочей группы по тромбозам ЕОК, вероятнее всего, эти оценочные системы уже устарели и преувеличивают риск, поскольку не учитывают внедрение эффективных мер и средств первичной профилактики, произошедшее за последние годы. Новые подходы к изменению образа жизни, назначение пациентам с факторами риска и неосложненной АГ статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина не могло не повлиять на эпидемиологию тотального кардиоваскулярного риска [5].

Для оценки риска больших кровотечений в общей популяции вообще не предложено валидных инструментов, а рекомендации сводятся к отказу от назначения АСК лицам с необъяснимыми кровотечениями в анамнезе и принимающим НПВП. Кроме того, ни в одних рекомендациях нет указаний по количественной оценке онкологического риска. Если включить оценку онкориска в алгоритм принятия решений, то пользу от приема АСК могут получить больше пациентов, например с сочетанием умеренного (<10%) кардиоваскулярного риска и умеренного риска развития рака, считают авторы недавно опубликованного обзора [15].

Продолжается поиск новых моделей оценки профиля риск/польза для каждого пациента. Один из таких калькуляторов разработан исследователями из Цюрихского университета (Швейцария) [16]. Он доступен в онлайн-режиме по ссылке <http://www.benefit-harm-balance.com>. Важной особенностью этого инструмента является возможность учета мнения пациента о значимости рисков, которые может предотвратить АСК, – рака, инсульта, инфаркта, а также желудочно-кишечных кровотечений.

Что еще может повлиять на эффективность АСК?

Считается, что аспиринорезистентность вследствие истинной недостаточности фармакологической активности АСК возникает редко [17]. Тем не менее терапия может быть неэффективной по ряду причин:

- задержка абсорбции низких доз АСК из таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, вследствие чего деградация действующего вещества происходит быстрее, чем развивается антиагрегантный эффект [18];
- лекарственные взаимодействия с другими НПВП, воздействие на тромбоциты стимулами, на которые АСК не влияет [19];
- в ситуациях с ускоренным обновлением пула тромбоцитов (например, при СД) может потребоваться усиление антиагрегантного эффекта – прием АСК не 1, а 2 раза в день, что обеспечивает подавление дополнительной ЦОГ-1 свежих тромбоцитов, поступающих из костного мозга в кровь в течение суток [20].

Изначально лекарственные формы АСК в кишечнорастворимой оболочке были разработаны в 60-х годах прошлого столетия для защиты слизистой оболочки желудка у пациентов с ревматоидным артритом, вынужденных принимать высокие дозы препарата. В 1980-х годах появились публикации по применению низких доз АСК в кишечнорастворимой оболочке. Наблюдения за пациентами показали, что АСК в кишечнорастворимой оболочке имеет преимущество только в случае применения высоких доз препарата и не отличается по безопасности при использовании низких доз [21]. Более того, было показано, что кишечнорастворимая оболочка таблетки может ослаблять антитромбоцитарный эффект АСК, что влечет за собой риск недостаточной профилактики тромбообразования [22]. Достоверное снижение антитромбоцитарной эффективности АСК при применении таблетированной формы в кишечнорастворимой оболочке определяется даже в дозе 325 мг (Grosser T. et al. Circulation 2013; 127: 377 – 85). А со снижением дозы АСК отрицательное влияние кишечнорастворимой оболочки на антиагрегантную активность препарата только усиливается. Но особое значение эта особенность имеет при применении минимальной рекомендуемой дозы – 75 мг. Так, по данным исследования Магее и соавт., к такой форме выпуска препарата нечувствительны 44% пациентов [23]. При этом перевод пациентов, нечувствительных к 75 мг АСК в кишечнорастворимой форме, на препарат в той же дозе, но без защитной оболочки позволяет добиться терапевтической эффективности у 70% пациентов [24]. Эти различия связаны с тем, что лекарственные формы АСК обладают разной биодоступностью и дифференцируются по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам, что в итоге обуславливает разные антиагрегантный эффект и профиль безопасности. Так, в исследовании К. Сага и М. Смиث [25] было установлено, что концентрация АСК в плазме крови достигает пика в 3 раза быстрее после приема простой, а не кишечнорастворимой формы (рис. 3). Более того, и максимальная концентрация препарата была почти в 5 раз выше после приема простой АСК. На рисунке 4 наглядно показано, что в тот момент времени, когда концентрация простой АСК достигает максимума (в первые 30 мин после приема препарата), кишечнорастворимая АСК определяется в плазме крови лишь в следовых концентрациях.

Поэтому для обеспечения профилактического антитромбоцитарного эффекта при назначении АСК в низких дозах следует отдавать предпочтение форме препарата, обеспечивающей начало всасывания действующего вещества в желудке. Что касается дозы, то результаты исследований, доступные в настоящий момент, не поддерживают рутинное долгосрочное применение АСК в дозах >75–162 мг в качестве первичной профилактики. Более высокие дозы не усиливают профилактический эффект, но ассоциируются с повышенным риском желудочно-кишечных кровотечений [26].

В Украине желудочнорастворимая форма АСК европейского производства представлен препаратом Кардиомагнил («Такеда ГмБХ», Германия)

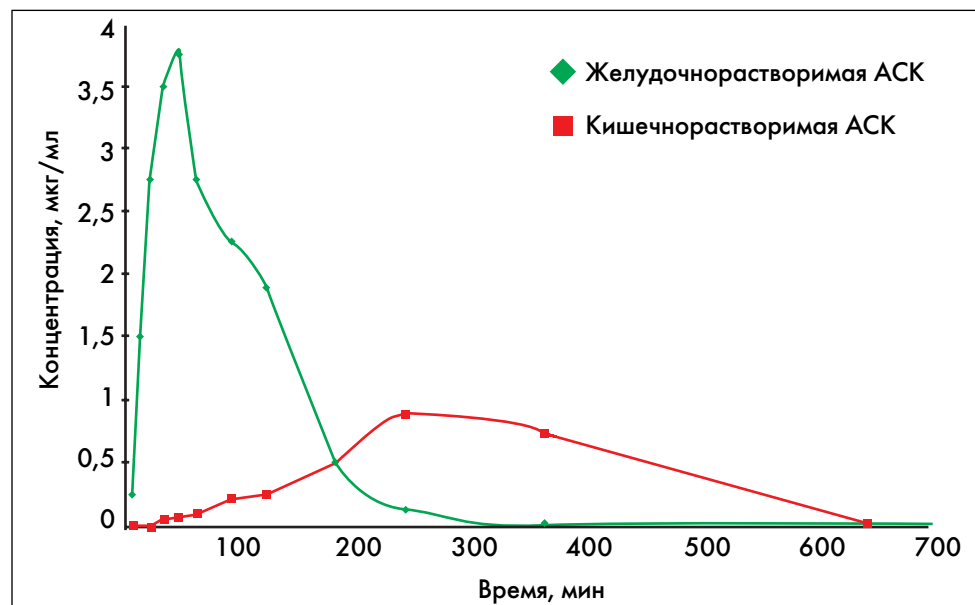


Рис. 3. Концентрация АСК в плазме крови после приема простой и кишечнорастворимой форм АСК [25]

в таблетках по 75 мг. Такая доза рекомендуется большинством экспертных обществ как начальная для первичной профилактики тромботических событий пациентам с такими факторами риска, как АГ, СД, гиперхолестеринемия, ожирение, ССЗ в семейном анамнезе.

Следует отметить, что при наличии показаний АСК назначается для постоянного, ежедневного и практически пожизненного приема. Важно донести до пациента идею первичной профилактики, согласно которой предотвращение заболеваний намного выгоднее для всех, чем борьба с уже наступившими осложнениями, тем более такими жизнеугрожающими и инвалидизирующими, как инфаркт и инсульт.

Фактор приверженности пациента к терапии, его мотивация на длительную профилактику сердечно-сосудистых событий имеют решающее значение, ведь последствия могут быть катастрофическими. По результатам британского когортного исследования с участием 39 500 пациентов, прекращение приема АСК приводит к увеличению риска возникновения ишемического инсульта/ТИА на 40%, а нефатального ИМ или смерти от ИБС – на 43% по сравнению с пациентами, которые продолжали прием препарата в течение периода наблюдения [27, 28]. При этом самой частой причиной прекращения терапии было отсутствие приверженности.

В обеспечении приверженности пациента к терапии важную роль играют форма выпуска препарата и удобство применения. Кардиомагнил выпускается в больших упаковках по 100 таблеток, что способствует непрерывности терапии. Цвет, форма, вкус и название лекарства также могут повлиять на приверженность. Для 75% людей цвет и форма таблетки – фактор, помогающий вовремя принимать лекарство [29]. Поэтому таблеткам Кардиомагнила придана форма сердца для напоминания о том, что регулярный прием препарата защищает от сердечно-сосудистых катастроф.

Литература

- Baigent C., Blackwell L., Collins R. et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009; 373: 1849–1860.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002 Jan 12; 324(7329): 71–86.
- Cea S.L., Bueno H., Lanas A., Garcia Rodriguez L.A. Cardiovascular and upper gastrointestinal bleeding consequences of low-dose acetylsalicylic acid discontinuation. Thromb Haemost. 2013;110:1298–1304. Patrono C. The multifaceted clinical readouts of platelet inhibition by low-dose aspirin. J Am Coll Cardiol. 2015; 66: 74–85.
- K. Schorr Aspirin Modes of Action and Clinical Benefits: What We Know Today. Medscape Education CME Released: 09/23/2015.
- Halvorsen S., Andreotti F., ten Berg J.M. et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis. J Am Coll Cardiol. 2014; 64: 319–327.
- Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2012; 33: 1635–701.
- Vandvik P.O., Lincoff A.M., Gore J.M. et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th edition: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141: e637S–68S.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. Diabetes Care. 2013; 36(Suppl 1): S11–66.
- Goldstein L.B., Bushnell C.D., Adams R.J. et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011; 42: 517–84.
- Bibbins-Domingo K., on behalf of the US Preventive Services Task Force. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. Published online April 12, 2016. <http://annals.org/article.aspx?articleid=2513179>. Accessed April 11, 2016.
- Rothwell P.M., Price J.F., Fowkes F.G. et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. Lancet. 2012; 379: 1602–1612.
- Rothwell P.M., Wilson M., Elwin C.E. et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. Lancet. 2010; 376: 1741–1750.
- Patrono C., Patrignani P., Garcia Rodriguez L.A. Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical readouts. J Clin Invest. 2001; 108: 7–13.
- Dehmer S.P., Maciosek M.V., Flottemesch T.J., LaFrance A.B., Whitlock E.P. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: a decision analysis for the US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. Published online April 12, 2016. <http://annals.org/article.aspx?articleid=2513178>. Accessed April 11, 2016.
- Brotons C., Benamouzig R., Filipiak K.J., Limmroth V., Borghi C. A Systematic Review of Aspirin in Primary Prevention: Is It Time for a New Approach? Am J Cardiovasc Drugs (2015) 15: 113–133.
- Puhan M.A., Yu T., Stegeman I. et al. Benefit-harm analysis and charts for individualized and preference-sensitive prevention: example of low dose aspirin for primary prevention of cardiovascular disease and cancer. BMC Medicine (2015) 13: 250.
- Patrono C. The multifaceted clinical readouts of platelet inhibition by low-dose aspirin. J Am Coll Cardiol. 2015; 66: 74–85.
- Grosser T., Fries S., Lawson J.A. et al. Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. Circulation. 2013; 127: 377–385.
- Hohlfeld T., Saxena A., Schorr K. High on treatment platelet reactivity against aspirin by non-steroidal anti-inflammatory drugs – pharmacological mechanisms and clinical relevance. Thromb Haemost. 2013; 109: 825–833.
- Dillinger J.G., Drissa A., Sideris G. et al. Biological efficacy of twice daily aspirin in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. Am Heart J. 2012; 164: 600–606.
- Kelly J.P., Kaufman D.W., Jurgelon J.M., Sheehan J., Koff R.S., Shapiro S. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. Lancet 1996; 348: 1413–16.
- Haastrop P.F., Gronlykke T., Jarbol D.E. Enteric coating can lead to reduced antiplatelet effect of low-dose acetylsalicylic acid. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2015, 116, 212–215.
- Maree A.O., Curtin R.J., Dooley M., Conroy R.M., Crean P., Cox D., Fitzgerald D.J. Platelet response to low-dose enteric-coated aspirin in patients with stable cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2005; 47: 1258–63.
- Peace A., McCall M., Tedesco T., Kenny D., Conroy R.M., Foley D., Cox D.. The role of weight and enteric coating on aspirin response in cardiovascular patients. J Thromb Haemost 2010; 8: 2323–5.
- Sagar K.A., Smyth M.R. A comparative bioavailability study of different aspirin formulations using on-line multidimensional chromatography. J Pharm Biomed Anal. 1999; 21: 383–92.
- Campbell C.L., Smyth S., Montalescot G., Steinhilb S.R. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. JAMA. 2007; 297(18): 2018–2024.
- Garcia Rodriguez L.A.1., Cea Soriano L., Hill C., Johansson S. Increased risk of stroke after discontinuation of acetylsalicylic acid: a UK primary care study. Neurology. 2011 Feb 22; 76(8): 740–6.
- Rodriguez L.A.1., Cea-Soriano L., Martin-Merino E., Johansson S. Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care. BMJ. 2011 Jul 19; 343: d4094.
- Srivastava R.K. et al. Some aesthetic considerations for over the-counter (OTC) pharmaceutical products. International Journal of Biotechnology, 2010; 11 (3/4): 11.

Підготував **Дмитрий Молчанов**

Милдронат®: лечение кардионеврологической патологии в условиях ишемии и гипоксии. Факты доказательной медицины

В настоящей публикации обобщены результаты научных исследований последних лет о влиянии мельдония (препарата Милдронат®) на функцию сердечно-сосудистой системы. Эти данные особенно актуальны в связи с включением мельдония в перечень средств, которые являются допингом. Отметим, что допингом [1] считаются вещества природного или синтетического происхождения, позволяющие в результате их приема добиться улучшения спортивных результатов. Такие вещества могут на короткое время резко повышать активность нервной и эндокринной систем и мышечную силу; к ним также относятся препараты, стимулирующие синтез мышечных белков после воздействия нагрузок на мышцы. Употребление допинга – это сознательный прием вещества, излишнего для нормально функционирующего организма спортсмена, либо чрезмерной дозы лекарственного средства с единственной целью – искусственно усилить физическую активность и выносливость на время спортивных соревнований. Кроме вышесказанного, следует учитывать следующее: 1) необоснованное применение препаратов может быть опасным для здоровья и вызывать серьезные побочные явления; 2) в ряде случаев в перечень допинговых средств могут быть включены и такие вещества, побочные эффекты которых еще недостаточно изучены; 3) список допинговых средств содержит и «обычные» лекарства, которые продаются без рецепта врача, например противогрибковые и противовирусные препараты.

Для того чтобы ответить на вопрос, соответствует ли в принципе мельдоний дефиниции допинга, следует вспомнить один из ключевых механизмов действия данного препарата.

Мельдоний принадлежит к группе так называемых цитопротекторов – антигипоксантов, обеспечивающих защиту и энергоснабжение различных клеток организма в условиях ишемии и повышенной нагрузки. Мельдоний является структурным аналогом гамма-бутиробетина (ГББ) и конкурентным ингибитором ГББ-гидроксилазы – последнего фермента в цепи биосинтеза карнитина в организме человека и животных. Вследствие этого препарат обратимо снижает концентрацию карнитина как в плазме крови, так и в цитозоле и митохондриальном матриксе [2].

Японскими исследователями был предложен еще один возможный путь влияния мельдония на содержание карнитина в организме [3]. Доказано, что мельдоний является также ингибитором реабсорбции карнитина в почках, так как снижает его ренальный транспорт [3, 4]. Этот механизм обеспечивает быстрое уменьшение уровня карнитина в крови, что впоследствии влияет на постепенное снижение его концентрации в тканях. В результате карнитин не реабсорбируется в почках и повторно не метаболизируется, а сразу выводится из организма.

Снижение концентрации карнитина оказывает двойное влияние на организм человека. Ограниченная доступность карнитина в цитозоле уменьшает скорость активации и транспорта длинноцепочечных жирных кислот (ЖК) к месту их окисления в митохондриях. Таким образом, в условиях ишемии мельдоний замедляет скорость проникновения и накопления длинноцепочечных ЖК в митохондриях, предотвращая блокаду транспорта АТФ из митохондрий в цитозоль, а также препятствуя нарушению целостности митохондриальных мембран из-за разрушающих свойств активированных ЖК (ацилкарнитина и ацилкоэнзима А – ацил-КоА). Как следствие, концентрация ЖК в цитозоле увеличивается, что является сигналом включения альтернативного пути производства энергии путем аэробного гликолиза.

Установлено, что мельдоний повышает чувствительность инсулинового рецептора к инсулину, стимулируя захват глюкозы [5], повышая ее

доступность для включения в процессы производства энергии. Одновременно мельдоний активирует два наиболее важных фермента аэробного гликолиза – гексокиназу и пируватдегидрогеназу (ПДГ), которые вовлекают образовавшийся из сахаров пируват в цикл Кребса, предотвращая образование лактата. Причем под влиянием мельдония не только повышается активность этих ферментов, но и индуцируется их биосинтез.

Таким образом, мельдоний «тренирует» клетки для использования глюкозы в условиях ишемии, демонстрируя эффект preconditionирования. Феномен preconditionирования определяется как «улучшение способности сердца переносить продолжительные ишемические периоды в результате применения тактики кратковременных эпизодов ограничения кровоснабжения». Такие эпизоды ограничения кровотока позволяют клеткам регулировать работу собственных ферментных и рецепторных систем во время длительных периодов ишемии и восстановления функции при реперфузии. Мельдоний снижает концентрацию карнитина для транспорта ЖК (что происходит и при нарушениях кровообращения), «обучая» клетки выживать в этих условиях и уменьшая риск их повреждения при повторной ишемизации, например, при стенокардии напряжения. Такое фармакологическое preconditionирование обеспечивает более стабильный энергетический обмен в условиях внезапной ишемии.

Карнитин, который, как известно, играет ключевую роль в реализации механизмов действия мельдония, был открыт в 1905 г. профессором Московского университета, латвийским биохимиком Робертом Кримбергсом совместно с профессором медицинской химии Владимиром Гулевиным. Свой доклад об этом открытии ученые опубликовали в немецком журнале *Zeitschrift für physiologische Chemie* [6]. Кстати, позже профессор Кримбергс стал одним из создателей Университета Латвии и был первым избранным профессором Медицинского факультета университета.

Рассмотрим кратко место карнитина в энергетическом обмене веществ.

В природе биологическую активность и значение имеет только L-карнитин, а другой оптический изомер, D-карнитин, блокирует действие первого. Организм получает карнитин главным образом с мясными и молочными

продуктами. Возможен также его биосинтез в организме из белков лизина и метионина; этот процесс в основном происходит в печени, почках и семенниках, а в качестве промежуточного продукта образуется ГББ [7-9]. Мышечные ткани не способны синтезировать карнитин и получают его из кровотока путем активного транспорта с помощью транспортных белков карнитина, находящихся в плазматической мембране [10]. Интересно отметить, что содержание карнитина в организме у женщин примерно на 20% меньше, чем у мужчин, а у вегетарианцев – на 20-30% меньше по сравнению с общей популяцией населения [11].

На первой стадии метаболизма ЖК происходит активация свободных ЖК с образованием ацил-КоА с помощью ацил-КоА-синтетазы (КоАС). Затем из карнитина и ацил-КоА при участии фермента наружной мембраны митохондрий карнитин-пальмитоил-трансферазы-1 (КПТ-1) синтезируется соответствующий ацилкарнитин (ацил-К). Следующий фермент цепи – карнитин-ацилтрансфераза, которая находится в митохондриальной мембране, – перемещает остаток ЖК от одной молекулы карнитина к другой, транспортируя таким образом длинноцепочечные ЖК через мембрану митохондрий. Третий фермент, КПТ-2, выполняет противоположные ферменту КПТ-1 функции, то есть внутри митохондрий из ацилкарнитина вновь образует ацил-КоА, который затем в реакциях β-окисления расщепляется до ацетил-коэнзима А (ацетил-КоА). Эта молекула является источником исходного вещества, необходимого для синтеза АТФ в цикле Кребса.

Следует отметить, что реакция с участием КПТ-1 является одним из этапов, определяющих скорость окисления длинноцепочечных ЖК, так как при уменьшении концентрации карнитина замедляется их транспорт в митохондриях и дальнейшее окисление. С другой стороны, короткоцепочечные ЖК (C1-C8) проникают через митохондриальную мембрану самостоятельно, без помощи карнитина. Накопление в клетках активированных молекул ЖК (ацил-К, ацил-КоА) приводит к торможению активности ряда ферментов и транспорта АТФ из митохондрий в цитозоль. Кроме того, активированные молекулы действуют как поверхностно-активные вещества, повреждая мембраны [12]. Такие условия возникают в тканях при недостаточном снабжении кислородом.



В.Я. Дзерве

Карнитин регулирует как транспорт длинноцепочечных ЖК в митохондриях, так и соотношение ацетил-КоА/КоА и, следовательно, активность комплекса ПДГ. Поскольку карнитин играет важную роль не только в окислении длинноцепочечных ЖК, но и в метаболизме сахаров, то, изменяя его концентрацию, можно непосредственно модулировать процессы производства энергии в тканях и влиять на удельный вес ЖК и сахаров в обеспечении синтеза АТФ.

На основании сведений об эффектах карнитина можно сделать следующие обобщающие выводы о возможном влиянии мельдония на организм:

- улучшение переносимости больших нагрузок;
- продление периода до наступления усталости по сравнению с отсутствием приема мельдония;
- повышение толерантности к последующим нагрузкам;
- сохранение в организме достаточного количества ЖК для поддержания жизнедеятельности мышечных и нервных клеток.

С другой стороны, учитывая опасения Всемирного антидопингового агентства (WADA), следует выяснить, не сопряжено ли применение препарата с развитием серьезных побочных эффектов и не является ли его прием опасным для здоровья.

Для того чтобы ответить на поставленные вопросы, следует использовать принципы доказательной медицины и обратиться к достоверным данным, полученным в ходе исследований, дизайн которых соответствует современным требованиям. Как известно, основой доказательной медицины являются данные, полученные в результате рандомизированных контролируемых клинических исследований.

Нам не удалось найти исследования, которые подтверждают и обосновывают улучшение результатов у спортсменов после или во время применения мельдония. В 2015 г. П.Н. Чайников и соавт. опубликовали наблюдения (без групп контроля) о положительном влиянии препарата Милдронат® на когнитивную функцию у хоккеистов [13]. Имеются данные эмпирических наблюдений в области

спортивной медицины, на основе которых Э.М. Наумова и соавт. (2016) сделали вывод, что мельдоний способствует адаптации организма к высоким нагрузкам и быстрому восстановлению после соревнований [14]. Однако чрезмерного повышения физических возможностей вследствие применения данного лекарственного средства не происходит.

Мельдоний увеличивает способность организма к работе в условиях экстремальных нагрузок. Поэтому использование препаратов мельдония не является допингом, также как и L-карнитина и мексидола. Решение WADA перейти к дозовому принципу оценки допинговой активности препаратов, видимо, — первый этап на пути к отмене санкций по отношению к спортсменам, принимавшим эти препараты. В противном случае прием витаминов и аминокислот также может приравниваться к использованию допинга [14]. Таким образом, данные рандомизированных контролируемых исследований, которые свидетельствовали бы о влиянии мельдония на спортивные результаты, отсутствуют.

Обобщая вышесказанное, следует заключить, что прием препаратов мельдония не соответствует классическим признакам применения допинга, поскольку при этом не происходит искусственного усиления физической активности и выносливости на время соревнований.

Однако не секрет, что мельдоний широко используется в кардиологии, особенно в течение последнего десятилетия, благодаря наличию солидной доказательной базы, свидетельствующей о положительном влиянии препарата на течение ряда хронических заболеваний [15].

Проанализируем несколько исследований последних лет в этой области.

Несмотря на высокую частоту назначения препарата **Милдронат®** для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, до недавнего времени отсутствовали четкие данные о наиболее эффективной дозе препарата. Этот пробел был устранен только после получения результатов многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования II фазы МИЛСС I (Эффективность и безопасность МИЛдроната при лечении пациентов со Стабильной Стенокардией) с 5 параллельными группами пациентов [16]. Исследования проводились в 74 центрах 4 стран. Целью исследования было изучить эффективность и безопасность применения препарата **Милдронат®** в сочетании со стандартной терапией у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов (CCS), диагностированной как минимум за 3 мес до включения в исследование.

В качестве первичного критерия эффективности было принято изменение продолжительности выполнения физической нагрузки (ФН) при проведении велоэргометрии (ВЭМ) после 12-недельного периода лечения по сравнению с исходными показателями. Исследование завершили 512 пациентов, которые были рандомизированы в 5 групп: группу плацебо и 4 группы, получавшие разные дозы препарата **Милдронат®**: 50 мг 2 раза в сутки, 150 мг 2 раза в сутки, 500 мг 2 раза в сутки, 1500 мг 2 раза в сутки.

Согласно результатам исследования после лечения продолжительность выполнения ФН больными, принимающими **Милдронат®**, статистически достоверно увеличилась только в группах 500 мг и 1500 мг 2 раза в сутки. Анализ ряда вторичных показателей

продемонстрировал, что их наилучшая динамика наблюдалась в группе пациентов, получавших **Милдронат®** 500 мг 2 раза в сутки. Так, среднее изменение максимальной достигнутой ФН статистически достоверно увеличивалось по сравнению с группой плацебо только в группе пациентов, получавших **Милдронат®** 500 мг 2 раза в сутки. В этой же группе пациентов существенно увеличивалось время до возникновения приступа стенокардии во время ВЭМ (с 362,15±119,92 до 382,49±142,29 с). Данное исследование четко показало, что наиболее эффективной и безопасной дозой препарата **Милдронат®** является доза 500 мг 2 раза в сутки.

В течение последних лет продолжается изучение места препарата **Милдронат®** в комплексном лечении ишемической

болезни сердца (ИБС), включая инфаркт миокарда (ИМ) и острый коронарный синдром (ОКС). В нашем предыдущем обзоре исследований, опубликованном в 2013 г. [17], было сделано заключение, что эффективность **Милдронат®** при остром ИМ (ОИМ) остается во многих аспектах неясной. Какие изменения произошли за последние несколько лет?

Н.Х. Олимовым и соавт. в 2015 г. опубликованы данные относительно эффективности метаболической терапии при нарушениях экстракардиальной регуляции сердечного ритма у пациентов с ОИМ с проявлениями недостаточности кровообращения [18]. В исследование были включены 150 больных (105 мужчин и 45 женщин; средний возраст 60±9,5 года) с ОИМ с проявлениями недостаточности кровообращения

I-II стадии по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА). ОИМ диагностировался по критериям ВОЗ (2007). Пациенты были рандомизированы по полу, возрасту, локализации и глубине инфаркта и разделены на три подгруппы по 50 человек.

Больные первой подгруппы на фоне стандартной терапии ОИМ (антикоагулянты, антиагреганты, нитраты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и статины) дополнительно получали левокарнитин (вводился внутривенно, медленно в течение 2-3 мин по 2 г 2 раза в сутки — 2 дня, далее — по 2 г однократно в течение одной недели). Вторая подгруппа пациентов получала в дополнение к стандартной терапии препаратом

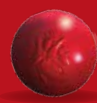
Продолжение на стр. 42.

Grindex

Здоров'я. Традиції. Якість

МІЛДРОНАТ®

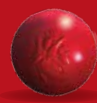
Мельдоній



Стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність, кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи*



Гострі та хронічні ішемічні порушення мозгового кровообігу*



Знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження, період одужання*

Для серця, мозку і судин!

Інформація про лікарський засіб Милдронат®. Склад: діюча речовина: meldonium. Фармакотерапевтична група. Інші кардіологічні препарати. Код АТХ C01E B22. Показання. У комплексній терапії у наступних випадках: захворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (НУНА ІІІ функціональний клас), кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи; гострі та хронічні ішемічні порушення мозгового кровообігу; знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження; у період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту. Протипоказання. Підвищена чутливість до мельдонію та/або до будь-якої допоміжної речовини препарату; підвищення внутрішньочерепного тиску (при порушенні венозного відтоку, внутрішньочерепних пухлинах); тяжка печінкова та/або ниркова недостатність (немає достатніх даних про безпеку застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. «АС «Гріндекс», Латвія. Заліжник. АТ «Гріндекс», Латвія. Повна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування Милдронат®.

* Інструкція для медичного застосування Милдронат®.

Р.П. Милдронат® Розчин для ін'єкцій — UA/3419/01/01 від 24.07.2015 до 24.07.2020.

Р.П. Милдронат® Капсули тверді по 250 мг №40 — UA/3419/02/01 від 04.08.2015 до 04.08.2020.

Р.П. Милдронат® Капсули тверді по 500 мг №60 — UA/3419/02/02 від 15.07.2015 до 15.07.2020.

Інформація призначена для поширення на спеціалізованих конгресах, конференціях, симпозиумах, семінарах для професіоналів охорони здоров'я. Перед застосуванням слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування Милдронат® і проконсультуватися з лікарем. Затверджено до друку 08.2016.

Представництво «АС «Гріндекс»: Україна, 03150, м. Київ, вул. Тверська, 2, офіс 261. Телефон: +38 (044) 498-42-34, Факс: +38 (044) 498-42-30, E-mail: grindex@ukr.net



Милдронат®: лечение кардионеврологической патологии в условиях ишемии и гипоксии.

Факты доказательной медицины

Продолжение. Начало на стр. 40.

Милдронат® (по 10 мл раствора для инъекций 0,5 г/5 мл однократно внутривенно в течение 7 дней). Третья подгруппа получала только стандартную терапию ОИМ без применения метаболических препаратов.

Базовым измеряемым параметром являлась длительность интервала R-R на ЭКГ. Согласно результатам стационарного этапа лечения больных ОИМ, применение метаболических препаратов задерживает процесс углубления ишемического поражения, ускоряет энергообеспечение клеток, улучшает вариабельность сердечного ритма и сократимость левого желудочка (ЛЖ), препятствует развитию аритмий, а также улучшает взаимосвязь между центральной регуляцией сердечного ритма и интракардиальной кардиорецепцией, снижает летальность от ОИМ. Кроме того, наблюдалась положительная динамика показателей ЭхоКГ и ЭКГ.

Авторами был сделан вывод о том, что применение метаболических препаратов в остром периоде ИМ способствует улучшению адаптации больных к ФН, снижает риск летального исхода, ускоряет темп расширения двигательного режима на стационарном этапе реабилитации.

В.П. Михиним и соавт. (2014) опубликованы результаты исследования эффективности мельдония в составе комплексной терапии ОКС [19]. В открытое рандомизированное исследование были включены 140 больных в возрасте 45–60 лет (105 мужчин и 35 женщин в период менопаузы) с ОКС с подъемом сегмента ST и последующим исходом в Q-ИМ, без клинических проявлений хронической сердечной недостаточности (ХСН) в анамнезе. В состав комплексной терапии пациентов с первых часов был включен мельдоний (**Милдронат®** 1 г/сут внутривенно в течение 2 недель с переходом на пероральный прием до 1,5 мес). Терапия мельдонием ускоряла восстановление диастолической функции ЛЖ, что сопровождалось снижением концентрации NT-proBNP в крови. Установлено, что применение мельдония способствует уменьшению частоты возникновения желудочковых экстрасистол высоких градаций в первые 6 ч после тромбозиса и снижению концентрации продуктов деградации липопероксидов в крови.

Авторы заключили, что мельдоний при раннем применении уменьшает вероятность возникновения фатальных аритмий и улучшает прогноз госпитального этапа реабилитации больных с ОКС с исходом в Q-ИМ.

М.Е. Стаценко и соавт. проведено открытое рандомизированное исследование по изучению влияния мельдония в составе комбинированной терапии на течение восстановительного периода у больных в раннем постинфарктном периоде (РПИП) [20]. В исследование включили 60 пациентов (мужчин и женщин в возрасте от 45 до 75 лет) на 3–4-й неделе после перенесенного ИМ с наличием симптомов СН II–III ФК (ОССН, 2002).

После разделения методом простой рандомизации на 2 группы пациентам 1-й (основной) группы (n=30) в дополнение к стандартной терапии ИБС (эналаприл, бисопролол, ацетилсалициловая кислота, клопидогрель, спиронолактон, торасемид, симвастатин, при необходимости – антагонисты кальция, нитраты) назначали мельдоний в дозе 1000 мг/сут внутривенно. Пациенты 2-й (контрольной) группы (n=30) получали только стандартную терапию. Продолжительность исследования составляла от 10 до 14 дней (в среднем 12,4±0,8 дня). Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания, характеру проводимой стандартной терапии. Средние дозы препаратов стандартной терапии в 1-й и 2-й группах достоверно не различались.

В обеих группах у перенесших ИМ больных через 10–14 дней от начала терапии наблюдались улучшение клинического состояния и положительная динамика ФК ХСН. Отмечено уменьшение уровня симптомов ХСН, более выраженное в группе больных, принимавших мельдоний. В обеих группах существенно улучшились показатели переносимости нагрузки, оцененной с помощью теста 6-минутной ходьбы (ТШХ). Толерантность к ФН, по данным ТШХ, в группе пациентов, получающих мельдоний, увеличилась на 22,4 против 17,9% в контрольной группе (p>0,05). Зарегистрировано уменьшение ФК ХСН, более выраженное в 1-й группе больных, принимающих мельдоний (у 9,3% пациентов по сравнению со 2-й группой, где аналогичный показатель составил 7,8%; p>0,05). Положительное влияние применения мельдония в течение 10–14 дней дополнительно к базисной терапии на течение ХСН в РПИП подтверждено снижением уровня NT-proBNP у пациентов основной, 1-й группы, на 18,7% (с 494,9±209,5 до 402,4±124,5 пг/мл; p>0,05), тогда как в контрольной (2-й) группе уровень NT-proBNP уменьшился на 4,8% (с 486,3±238,8 до 462,6±206,3 пг/мл; p>0,05). Различия между конечными результатами в 1-й и 2-й группах были на уровне тенденции (p<0,1).

Авторы заключили, что внутривенное применение мельдония в течение 10–14 дней в дозе 1000 мг/сут в составе комбинированной терапии в раннем постинфарктном периоде у больных с СН оказывает положительное влияние на течение восстановительного периода. В частности, отмечено уменьшение проявлений ХСН, что сопровождалось увеличением результатов ТШХ, снижением тяжести ФК ХСН и уменьшением содержания в крови больных уровня NT-proBNP. Кроме того, наблюдалось снижение частоты эпизодов аритмии и ишемии, улучшение клинического состояния пациентов в РПИП благодаря достоверному снижению частоты приступов стенокардии и потребности в приеме нитратов. В ходе исследования установлено также благоприятное влияние терапии мельдонием на структурно-функциональные параметры сердца (уменьшалось количество пациентов с неблагоприятными

типами ремоделирования ЛЖ, улучшалась диастолическая функция сердца). Кроме того, в ходе лечения отмечено нормализующее влияние мельдония на основные показатели вегетативной реактивности: увеличение числа больных с нормотонией и достоверное уменьшение – с гиперсимпатикотонией.

Об ускорении восстановления ряда параметров диастолической функции ЛЖ при включении цитопротектора **Милдронат®** в комплексную терапию ОКС сообщают А.В. Титова и Ю.А. Цуканова в своей публикации 2016 г. [21]. В открытом рандомизированном исследовании участвовали 140 больных ОКС. Исследователям удалось продемонстрировать, что включение мельдония (**Милдронат®** 1 г/сут внутривенно в течение 2 недель с переходом на пероральный прием до 1,5 мес) в комплексную терапию ОКС существенно ускоряло восстановление максимальной скорости потока в фазу раннего диастолического наполнения ЛЖ (VE) как у пациентов, которым выполнялся тромблизис, так и при его отсутствии, в отличие от группы сравнения. Впрочем, более ускоренное восстановление позднего диастолического трансмитрального потока (VA) наблюдалось у больных, получавших тромболитическую терапию.

На фоне приема препарата **Милдронат®** выявлен более выраженный прирост VE/VA и времени замедления скорости потока в фазу диастолического наполнения (Dte). Отмечено менее выраженное снижение величины времени изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT) в ответ на расширение ФН в дебюте постгоспитальной реабилитации в группах больных, терапия которых включала **Милдронат®**, что указывает на положительное влияние препарата на диастолическую функцию ЛЖ.

Недавно опубликованные результаты исследований Г.И. Нечаевой, Е.Н. Желтиковой [22] подтверждают данные о претворении прогрессирования ХСН, улучшении качества жизни, уменьшении количества госпитализаций и улучшении прогноза жизни у больных с ИМ на фоне применения мельдония. В исследование были включены 67 пациентов в возрасте от 40 до 70 лет, перенесших ИМ и выписанных под амбулаторное наблюдение. Больные были рандомизированы в 2 группы: 1-я – 32 пациента, получавших стандартную терапию ИБС, 2-я группа – 35 участников, которые, помимо стандартной терапии, дополнительно принимали **Милдронат®** по 500 мг 2 раза в сутки в течение 12 нед.

При включении мельдония в стандартную терапию ИБС в раннем постинфарктном периоде уменьшались частота приступов стенокардии (p=0,001), количество наджелудочковых экстрасистол (p=0,002) и пароксизмальных нарушений ритма (p=0,001). Кроме того, наблюдалось снижение артериального давления (среднее систолическое и диастолическое; p=0,001), улучшение качества жизни и снижение уровня тревоги (p=0,001).

Суммируя данные последних 2–3 лет о месте мельдония в комплексном лечении ИМ и ОКС, следует признать целесообразность применения препарата

как в раннем периоде лечения (даже в первые часы после события), так и в раннем постгоспитальном периоде. В то же время нельзя не согласиться с выводом обзорной статьи Г.И. Нечаевой и соавт. (2014) [23], что данный вопрос «требует дальнейшего изучения в рамках клинических исследований».

В предыдущих исследованиях различного уровня были доказаны следующие эффекты препарата **Милдронат®** при лечении ИБС (стабильной стенокардии):

- 1) улучшение толерантности к ФН (по всем параметрам ВЭМ);
- 2) антиангинальный эффект, уменьшение потребности в применении нитратов;
- 3) улучшение самочувствия и качества жизни больных;
- 4) благоприятное влияние на систолическую и диастолическую функцию ишемизированного миокарда;
- 5) улучшение эндотелиальной функции и липидного профиля [17].

В настоящее время продолжается исследование эффективности препарата во вторичной профилактике ИБС с использованием различных путей его введения. Так, в публикации Н.П. Ляминой и соавт. [24] выполнен анализ эффектов препарата **Милдронат®** при его включении в комплекс мероприятий вторичной профилактики с целью сокращения сроков реабилитации пациентов после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) с документированной ишемией миокарда. Пациенты со стабильной формой ИБС (n=35) в возрасте ≤65 лет с неполной реваскуляризацией через 6 мес после ЧКВ и положительным результатом пробы с ФН были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы контролируемых физических тренировок (КФТ) с интенсивностью 80% и продолжительностью 2 нед (10 тренировок): 1-я группа (n=17; возраст участников 53,9±6,2 года) и 2-я группа (n=18; возраст 56,1±4,8 года). Пациентам 1-й группы дополнительно к КФТ назначали мельдоний в дозе 1000 мг/сут внутривенно в течение 2 недель.

В 1-й группе на фоне дополнительной терапии мельдонием наблюдалось достоверное увеличение продолжительности КФТ от 15±2 до 32±7 мин к 10-й КФТ (p<0,05). Показатель максимального потребления кислорода после 10 интенсивных КФТ увеличился до 20,8±1,06 мл/кг/мин по сравнению с исходным (18,6±1,1 мл/кг/мин; p<0,05) и контрольной группой (18,5±1,5 мл/кг/мин, p<0,05). Показаны уменьшение максимальной депрессии сегмента ST с -0,18±0,1 до -0,10±0,2 мкВ, увеличение продолжительности нагрузки с 364±22 до 556±29 с и снижение пороговой частоты сердечных сокращений с 118±12 до 132±5 уд/мин; уменьшение времени восстановления сегмента ST до исходного уровня (385±32 и 242±22 с). Итоговый уровень свободных жирных кислот в группе КФТ + мельдоний достоверно отличался от показателя в группе контроля (0,248±0,047 и 0,265±0,031 ммоль/л; p<0,05).

Авторы пришли к выводу, что включение в схему лечебно-реабилитационных мероприятий после ЧКВ цитопротектора мельдония потенцирует кардиопротекторный эффект интенсивных КФТ, что подтверждается позитивной динамикой ЭКГ и биохимических маркеров ишемии миокарда.

З.Я. Рахимова и соавт. [25] исследовали эффекты препарата в комплексной терапии ИБС в условиях высотной гипоксии. Авторы изучили безопасность и эффективность использования препарата **Милдронат®**

у больных со стенокардией напряжения в условиях среднегорья Памира (Горно-Бадахшанская автономная область Республики Таджикистан, город Хорог — 1970–2000 м над уровнем моря). Продолжительность исследования составила 6 нед; в нем участвовали 30 пациентов мужского пола из числа местных жителей в возрастном диапазоне 30–60 лет, страдающих хронической ИБС, стабильной стенокардией II–III ФК по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) II ст. с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

! Авторы заключили, что:

1) Милдронат® в суточной дозе 1000 мг, как в инъекционной, так и в капсулированной форме, переносится больными мужского пола из числа жителей указанной местности достаточно хорошо. Побочные действия препарата и осложнения на фоне терапии у данного контингента больных не выявлены;

2) Милдронат® в суточной дозе 1000 мг не оказывает какого-либо значимого фармакокинетического и фармакодинамического влияния на препараты стандартной терапии ИБС (ацетилсалициловую кислоту, бета-адреноблокаторы, статины, ингибиторы АПФ, сартаны и препараты из группы нитратов);

3) Милдронат® обладает четко выраженными антиангинальными свойствами, которые достаточно хорошо проявляются в условиях среднегорья.

Судя по количеству публикаций последних лет, у ученых и клиницистов сохраняется интерес к вопросу о действии мельдония на церебральное кровообращение. Очевидно, неврологи рассматривают мельдоний в качестве универсального антиишемического препарата, нейротропный потенциал которого подтвержден в ходе исследований.

Недавно китайские ученые провели многоцентровое рандомизированное двойное слепое клиническое исследование II фазы по изучению эффективности и безопасности мельдония при остром ишемическом инсульте [26]. В исследовании приняли участие 2 группы пациентов — 114 больных, получавших инъекции Милдроната® (500 мг/сут), и 113 пациентов контрольной группы, получавших инъекции периферического вазодилатора цинепазиды в течение 14 дней. Обе группы получили ацетилсалициловую кислоту в комплексе базисной терапии. Оценку по модифицированной шкале Рэнкина осуществляли через 2 нед и 3 мес после проведенного лечения. Оценку по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale — Шкала тяжести инсульта Национального института здравоохранения) и индексу Бартел (Barthel Index — BI) выполняли через 2 нед после лечения с последующим анализом витальных симптомов и побочных реакций.

Спустя 3 мес между группами не было выявлено достоверной разницы по первичной конечной точке, категоризированной по показателям шкалы Рэнкина. В группах также не выявлено статистически значимых различий по вторичной конечной точке, категоризированной по показателям шкалы NIHSS или показателям BI через 15 дней наблюдения. Полученные данные свидетельствуют, что применение мельдония при остром церебральном инфаркте по клинической эффективности и безопасности не уступает терапии с использованием универсального периферического вазодилатора цинепазиды.

! Эти результаты подтверждают наличие у мельдония не только цитопротекторного, но и вазодилаторного

эффекта, что клинически реализуется в антиишемическое действие препарата.

С.В. Котов и соавт. (2015) [27] отмечают, что проведение системной тромболитической терапии показано не более 10% больных с ишемическим инсультом, поэтому поиск методов лекарственной помощи в рамках базисной терапии инсульта представляется актуальной проблемой неврологии. С этой целью авторы изучили эффективность применения мельдония у 114 пациентов в остром периоде ишемического инсульта в каротидном бассейне. Основную группу составили 70 пациентов, получавших в составе стандартной терапии мельдоний (Милдронат®). Препарат вводили ежедневно внутривенно капельно по 10 мл 10% раствора в течение 10 дней, а затем перорально по 250 мг в течение 2–3 нед. В контрольную группу включили 40 пациентов, получавших только стандартную терапию. Группы были сопоставимы по половым и возрастным характеристикам, тяжести инсульта и степени нарушения функций.

У пациентов, получавших в дополнение к стандартной терапии ишемического инсульта мельдоний, отмечена статистически значимая более выраженная редукция неврологического дефицита, оцененная по шкале NIHSS, по сравнению с пациентами из группы контроля (на 3,1±0,1 и 2,6±0,17 балла соответственно; $p<0,05$), а также увеличение уровня дееспособности по модифицированной шкале Рэнкина (на 1,3±0,03 и 1,07±0,07 балла; $p<0,01$) и повышение уровня двигательной активности по индексу мобильности Ривермид (3,6±0,17 и 2,9±0,25; $p<0,05$).

! Таким образом, продемонстрирован положительный результат от включения мельдония в комплекс медикаментозной терапии больных с ишемическим инсультом, что выражается в уменьшении неврологического дефицита, повышении уровня двигательной и повседневной активности.

С.Г. Бурчинский в обзорной статье (2015) [28], анализируя выбор лекарственного средства для воздействия на процессы ишемии и гипоксии в центральной нервной системе (ЦНС), отмечает, что «... сегодня в клинической нейрофармакологии известен только один препарат, сочетающий в спектре механизмов действия направленное, выраженное и сбалансированное влияние на патофизиологические реакции при хронической ишемии головного мозга. Речь идет о препарате мельдония (Милдронат®)». Это мнение ученый подтверждает данными о механизмах действия мельдония и результатами клинических исследований.

В частности, отмечается, что, в отличие от подавляющего большинства нейротропных, мельдоний в условиях ишемии характеризуется максимальной селективностью действия, наличием регуляторного влияния на функцию митохондрий, обеспечением профилактики развития митохондриальной дисфункции и, наконец, максимальной физиологичностью действия на нейроны и ЦНС в целом. Поэтому в данной ситуации Милдронат® можно рассматривать не только как препарат с направленным нейрометаболическим действием, но и как нейрорегулятор и нейрорадаптоген в широком понимании. Вышесказанное хорошо согласуется с клиническими фактами, в частности с улучшением когнитивных функций в условиях применения препарата Милдронат®.

Особый интерес вызывают результаты исследования С.В. Недогоды и соавт. [29], целью которого было оценить влияние

«прерывистой» (3 мес терапии — 3 мес перерыва) и постоянной (на протяжении 52 нед) терапии препаратом Милдронат® в дозе 1000 мг/сут у пациентов пожилого возраста с АГ и когнитивными нарушениями. Всего в исследовании участвовали 180 пациентов пожилого возраста с АГ и легкими и умеренными когнитивными нарушениями. Для оценки когнитивных функций на 4, 12, 26 и 52-й неделях все больные проходили нейропсихологическое тестирование с использованием тестов MMSE, Шульте, Рейтена, Векслера. Также проводили пробы на речевую активность, память (запоминание 10 слов) и серийный счет.

В результате проведенного исследования было установлено, что оба режима приема препарата Милдронат® у пожилых пациентов с АГ достоверно способствуют сохранению когнитивно-мнестических функций, что проявляется повышением среднего балла по опроснику MMSE и по его шкале времени. Однако непрерывный прием препарата предпочтителен по сравнению с «прерывистым» в отношении влияния на когнитивно-мнестические функции. Об этом свидетельствуют достоверное улучшение показателей по шкалам внимания и речи опросника MMSE, снижение времени запоминания 10 слов и выполнения теста Рейтена, улучшение отсроченного запоминания, увеличение среднего балла по тесту Векслера.

! На основании полученных результатов авторы сделали вывод о том, что дополнительное назначение препарата Милдронат® как в «прерывистом», так и в непрерывном режиме в дозе 1000 мг/сут способствует сохранению когнитивно-мнестических функций у пожилых больных с АГ [30].

Обобщая результаты исследований последних лет, следует отметить, что в целом терапия мельдонием (препаратом Милдронат®) непосредственно способствует повышению качества жизни пациентов, их социальной активности, что сегодня рассматривается как один из важнейших критериев оценки эффективности фармакотерапии. В связи с этим следует подчеркнуть, что именно Милдронат® является оригинальным препаратом мельдония, для которого была получена основная доказательная база его эффективности. В современных условиях доказательной медицины это обеспечивает преимущество препарата Милдронат® перед многочисленными генериками мельдония, произведенными без учета соответствующих требований фармакопеи ЕС и не обладающими необходимой доказательной базой в соответствии с современными стандартами клинических исследований [28].

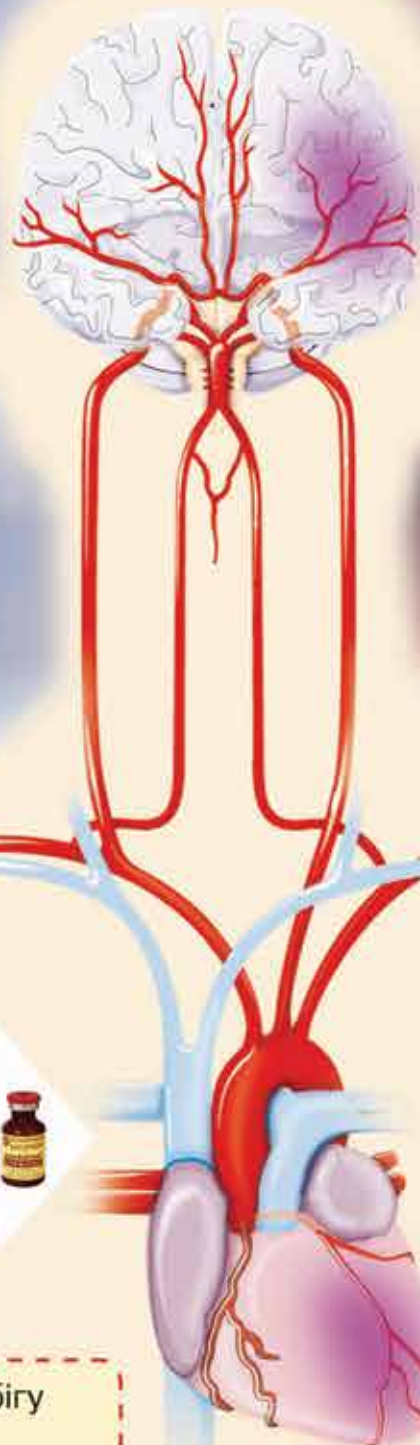
Литература

1. The World Anti-Doping Code 2015, Montreal Quebec, 83 p.
2. Dambrova M., Makrecka-Kuka M., Vilskersts R., Makarova E., Kuka J., Liepinsh E. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity. *Pharmacol Res* (2016).
3. Kuwajima M., Harashima H., Hayashi M. et al. (1999) Pharmacokinetic analysis of the cardioprotective effect of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate in mice: inhibition of carnitine transport in kidney // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999, 289: 93–102.
4. Spaniol M., Brooks H., Auer L. et al. (2001) Development and characterization of an animal model of carnitine deficiency // *Eur. J. Biochem.* 2001, 268: 1876–1887.
5. Liepinsh E., Skapare E., Svalbe B. et al. (2011) Antidiabetic effects of meldonate alone or in combination with metformin in obese Zucker rats. *Eur J Pharmacol.* 2011, 658: 277–283.
6. Gulewitsch W., Krimberg R. (1905) Zur Kenntnis der Extraktivstoffe der Muskeln. II. Mitteilung. Über das Carnitin. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie.* 1905; 45: 326–330.

7. Vaz F., Wanders J.A. (2002): Carnitine biosynthesis in mammals. *Biochem. J.* 2002, 417–429.
8. Liepinsh E., Kalvinsh I., Dambrova M. (2011). The regulation of energy metabolism pathways through L-carnitine homeostasis. In book: Role of the Adipocyte in Development of Type 2 Diabetes, Chapter Number 6. www.intechopen.com.
9. Rebouche C.J. (2004). Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. *Ann N Y Acad Sci.* 2004, Vol. 1033, pp. 30–41.
10. Ramsay R.R., Gandour R.D., van der Leij F.R. (2001). Molecular enzymology of carnitine transfer and transport // *Biochim. Biophys. Acta.* 2001, 1546: 21–43.
11. De Slypere J.P., De Buyzere M., Robbrecht J. et al. (1989). Normal reference values for creatine, creatinine, and carnitine are lower in vegetarians. *Clin Chem.* 1989, Vol. 35, № 8, 1802–1803.
12. Morin D., Hauet T., Spedding M., Tillement J. Mitochondria as target for antiischemic drugs // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2001, 49: 151–174.
13. Чайников П.Н., Черкасова В.Г., Соломатина Н.В., Кулеш А.М. Эффективность применения препарата Милдронат® с целью профилактики снижения и восстановления умственной работоспособности у игроков высшей лиги по хоккею на траве. Актуальные вопросы современной медицины: Материалы научно-практических конференций форума, посвященного 50-летию дополнительного профессионального медицинского образования на Северном Кавказе. — 2015. — С. 172–176.
14. Наумова Э.М., Борисова О.Н., Беляева Е.А. Атлас. Программы адаптации в профессиональном спорте и принципы их коррекции // *Вестник новых медицинских технологий.* — 2016. — Т. 23. — № 2. — С. 240–249.
15. Dzerve V., Matisone D., Pozdnyakov Y.M., Oganov R.G. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of long term clinical trial. *Seminars in Cardiovascular Medicine.* 2010, 16: 3, 1–8.
16. Dzerve V.; MILSS I Study Group. A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with mildronate: a clinical trial «MILSS I». *Medicina (Kaunas).* 2011; 47(10): 544–51.
17. Дзерве В.Я., Калвинш И.Я. Милдронат в кардиологии. Обзор исследований. *Гриндекс*, 2013, 75 с.
18. Олимов Н.Х., Элтаназаров М.Д., Собитов Ш. Место метаболической терапии в нарушении экстракардиальной регуляции сердечного ритма у больных острым инфарктом миокарда с проявлениями недостаточности кровообращения. Доклады Академии наук республики Таджикистан. — 2015. — Т. 58. — № 7. — С. 640–646.
19. Михин В.П., Чернятина М.А., Панченко Г.В. и др. Эффективность мельдония в составе комплексной терапии острого коронарного синдрома // *Кардиология.* — 2014, 11: 11–19.
20. Стаценко М.Е., Шилина Н.Н., Туркина С.В. (2014). Применение мельдония в комплексном лечении больных с сердечной недостаточностью в раннем постинфарктном периоде // *Терапевтический Архив.* 2014, 4: 30–35.
21. Титова А.В., Цуканова Ю.А. (2016). Состояние внутрисердечной гемодинамики у больных острым инфарктом миокарда на фоне тромболизиса и терапии цитопротектором милдронат. Материалы X юбилейной международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков. — Курск: ООО «МедТестИнфо», 2016. — С. 331–333.
22. Нечаева Г.И., Желтикова Е.Н. (2015). Эффекты мельдония в раннем постинфарктном периоде. *Кардиология.* 2015, 55: 8, 35–42.
23. Нечаева Г.И., Поташов Д.А., Желтикова Е.Н. Мельдоний в лечении больных инфарктом миокарда. *Кардиология.* 2014, 9, 93–96.
24. Лямина Н.П., Котельникова Е.В., Карпова Э.С. и др. Кардиотропные возможности препарата мельдоний при вторичной профилактике после чрескожных коронарных вмешательств у больных с документированной ишемией миокарда. *Кардиология.* 2014, 7: 60–65.
25. Рахимов З.Я., Кудратбеков А., Нарзуллаева А.Р. Милдронат в комплексной терапии ишемической болезни сердца в условиях высотной гипоксии. *Научно-практический журнал ТИПММК.* 2013, № 4, 28–32.
26. Zhu Y., Zhang G., Zhao J. et al. Efficacy and safety of mildronate for acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, active-controlled phase II multicenter trial. *Clin Drug Investig.* 2013 Oct; 33(10): 755–60.
27. Котов С.В., Исакова Е.В., Волченкова Т.В. и др. Эффективность применения мельдония в остром периоде ишемического инсульта // *Альманах клинической медицины.* — 2015. — Июнь-июль; 39: 75–80.
28. Бурчинский С.Г. Стратегия нейрометаболической фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией // *Артериальная гипертензия.* — 2015. — № 6 (44): 65–69.
29. Недогода С.В., Стаценко М.Е., Туркина С.В. и др. Влияние терапии милдронатом на когнитивные функции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* — 2012. — Т. 11. — № 5. — С. 33–38.
30. Остроумова О.Д., Галеева Н.Ю., Каравашина Е.А. Артериальная гипертензия и когнитивные функции. Эффективная фармакотерапия. 2013, 33, 16–22.

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 C05C X10**.

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.

Неотложные сердечно-сосудистые состояния: мультидисциплинарный подход

16-17 июня в г. Киеве состоялась научно-практическая конференция Ассоциации по неотложной кардиологии «Неотложные сердечно-сосудистые состояния: мультидисциплинарный подход» с участием ведущих специалистов из разных областей Украины.

В ходе мероприятия были рассмотрены важные практические вопросы ведения пациентов с острыми состояниями в кардиологии, при этом в обсуждение были максимально вовлечены участники конференции. Организаторы отвели большую часть времени разбору клинических случаев и мастер-классам по отдельным проблемам неотложной кардиологии – острому коронарному синдрому (ОКС), аритмиям с остановкой кровообращения, дифференциальной диагностике боли в груди.

Член-корреспондент НАМН Украины, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко в программной лекции «Новости неотложной кардиологии» прокомментировал последние тенденции в направлении оптимизации ведения пациентов с ОКС.



— За последние два десятилетия мы пережили настоящий бум исследований, которые касались антитромботической терапии при ОКС и реперфузионных стратегий у пациентов с острым инфарктом миокарда

(ОИМ). На основании массива доказательной базы сформированы европейские и национальные стандарты ведения больных с ОКС, которыми мы сегодня руководствуемся. Сопоставляя результаты исследований с сегодняшней клинической практикой, мы можем выделить ряд дополнительных возможностей борьбы за улучшение исходов у пациентов с неотложными состояниями.

Одной из таких возможностей является оптимизация гиполипидемической терапии после ОКС с применением как статинов, так и новых липидснижающих препаратов. Так, результаты исследования IMPROVE-IT, доложенные на конгрессе Европейского общества кардиологов в 2015 г., подтверждают преимущества стратегии длительной комбинированной гиполипидемической терапии симvastатином и эзетимибом. Показано, в частности, что у пациентов с сахарным

диабетом использование такого подхода позволяет снизить относительный риск развития ИМ на 24%, а ишемического инсульта – на 39%, что нельзя объяснить только липидснижающими эффектами препаратов.

В исследовании ODYSSEY было достигнуто выраженное (до 70 мг/дл) и стойкое снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у больных, которые получали ежедневные подкожные инъекции алирокумаба – ингибитора белка PCSK9, участвующего в инактивации рецепторов к ЛПНП на поверхности клеток печени. Это важно для пациентов с ОКС, у которых в исследованиях с применением статинов доказан положительный эффект от дальнейшего снижения уровня ХС ЛПНП, даже при исходном нормальном уровне. Терапия ингибиторами PCSK9 – дорогостоящая, но высокоэффективная и удобная – открывает новые перспективы в плане повышения эффективности гиполипидемической терапии и улучшения комплайенса. Кроме того, в США проводится первое исследование с препаратом некодирующих микро-РНК, который блокирует ген PCSK9 и вводится 1 раз в 6 мес.

Профессор А.Н. Пархоменко отметил, что одной из недооцененных проблем в лечении пациентов с ОКС является острая контраст-индуцированная нефропатия при выполнении катетерных вмешательств. По данным регистра (3093 пациента с разными формами ОКС), почечная дисфункция ухудшает прогноз в течение первого года после реваскуляризации, даже если процедура была успешной (Lin et al., 2014). Поэтому осуществляется поиск возможностей эффективной защиты почек перед ангиографией, и в этом отношении большой интерес представляют результаты исследования PRATO-ACS, в котором розувастатин в нагрузочной дозе 40 мг назначали до выполнения коронарографии и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с переходом на дозу 20 мг/сут. Это способствовало значимому снижению частоты случаев острого повреждения почек в последующие 3 суток после процедуры с 15,1 до 6,7%.

Исследования в области нефропротекции при выполнении ЧКВ проводятся не только со статинами. Так, достоверное

уменьшение частоты нефропатии, определяемой по увеличению уровня креатинина после ЧКВ, отмечено также в исследовании с триметазидином (M. Shehata et al., 2015).

Механизм влияния транзиторной дисфункции почек на отдаленный прогноз пациентов с ОКС недостаточно изучен, но очевидно, что важную роль играют параллельные процессы, которые протекают и в почках, и в сердце. Например, система IL-1 рецептор-ассоциированной киназы (IRACS-M) участвует в трансформации моноцитов и макрофагов из провоспалительных в репаративные, обеспечивая активацию восстановительных процессов и предотвращение фиброза, апоптоза и атрофии канальцев почек после их ишемии/реперфузии (M. Lech et al., 2014). Похожий механизм действует и при заживлении зоны ИМ. Выдвинута гипотеза о том, что трансформация макрофагов из провоспалительных в репаративные лежит в основе эффектов терапии стволовыми клетками (T. Ben-Mordechai et al., 2013).

В исследовании, проведенном нами совместно со специалистами Института физиологии им. А.А. Богомольца НАМН Украины (А.Н. Пархоменко, В.Е. Досенко, А.А. Сопко и др., 2015), изучалось содержание некодирующих микроРНК в плазме крови, тромбоцитах и моноцитах у пациентов с ОИМ. Установлено, что к 7-м суткам после развития события, т.е. к моменту активации репаративных процессов, повышается концентрация микроРНК-155 в плазме, тромбоцитах и моноцитах, но в большей степени – в моноцитах. МикроРНК участвует в управлении воспалительным ответом, процессом фиброза и в поддержании функции эндотелия. Определена обратная корреляционная связь между уровнем микроРНК-155 в моноцитах на 7-е сутки после ОИМ и размерами полости левого желудочка (ЛЖ),

а также прямая корреляционная связь между уровнем микроРНК-155 на 7-е сутки после ОИМ и функцией почек, которую оценивали по скорости клубочковой фильтрации. Сегодня изучаются возможности фармакологической коррекции этих параллельных процессов. В уже упоминавшемся совместном исследовании показано 15-кратное увеличение концентрации микроРНК-155 на фоне применения биофлавоноида кверцетина (украинский препарат Корвитин) дополнительно к стандартной терапии ИМ с элевацией сегмента ST, что ассоциировалось с меньшей дилатацией ЛЖ и лучшей функцией почек (А.Н. Пархоменко, В.Е. Досенко, Я.М. Лутай, А.А. Сопко и др., 2015) (рис. 1).

Следует отметить, что биофлавоноид кверцетин (Корвитин) обладает рядом уникальных свойств, которые реализуются в важные клинические эффекты у пациентов с ОИМ. В одном из исследований, проведенных в ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины показано улучшение результатов теста с эндотелийзависимой дилатацией плечевой артерии, повышение синтеза фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) и снижение уровня миелопероксидазы (маркер выраженной эндотелиальной дисфункции) на 7-е сутки после развития ИМ с элевацией сегмента ST на фоне терапии Корвитином по сравнению с контрольной группой (Я.М. Лутай, А.Н. Пархоменко и др., 2015) (рис. 2).

В настоящее время большое внимание уделяется развитию еще одного важного направления в лечении пациентов с ОКС – двойной антиагрегантной терапии (ДАТ). В 2014 г. было завершено международное исследование DAPT, которое проводилось с участием пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших стентирование, из них

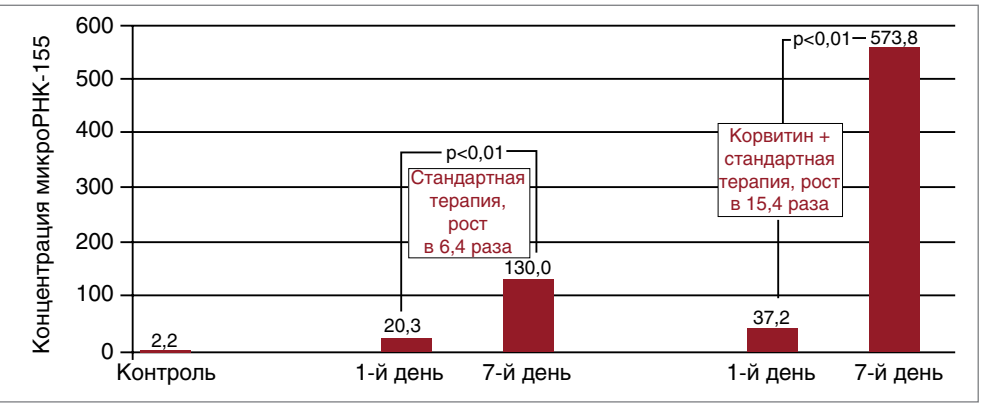


Рис. 1. Динамика концентрации микроРНК-155 в моноцитах у участников контрольной группы и у пациентов с ОКС, которые получали стандартное лечение или дополнительно терапию Корвитином

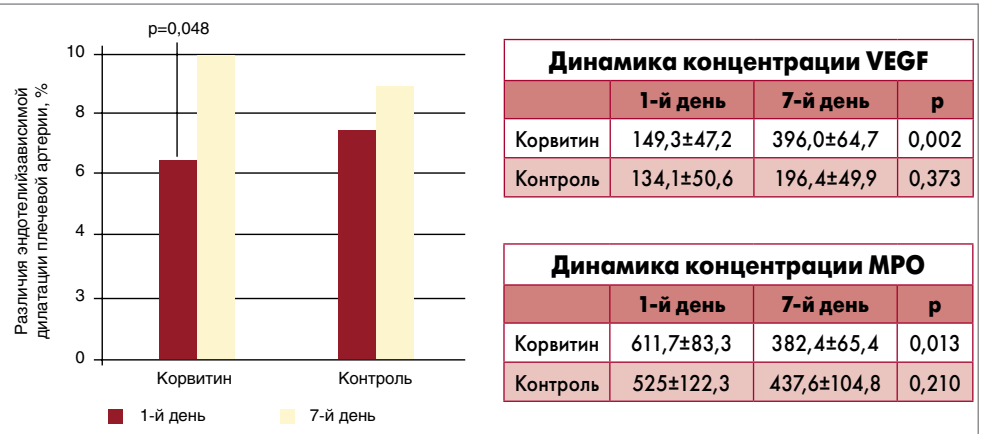


Рис. 2. Корвитин улучшает эндотелиальную функцию, повышает уровень фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) и снижает активность миелопероксидазы

Таблица. Шкала DAPT для оценки терапевтической пользы от продления двойной антиагрегантной терапии	
Параметры	Баллы
Характеристики пациента	
Возраст, лет:	
≥75	-2
65-75	-1
<65	0
Сахарный диабет	1
В настоящее время курит	1
Ранее перенесенные стентирования или ИМ	1
ХСН или ФВ ЛЖ <30%	2
Характеристики интервенционной процедуры, выполненной в настоящий момент	
ИМ на момент поступления	1
Коронаропластика с применением венозного трансплантата	2
Диаметр стента <3 мм	1
Примечания: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса.	

Продолжение на стр. 46.

Неотложные сердечно-сосудистые состояния:

Продолжение. Начало на стр. 45.

26% — с ОКС. В этом исследовании оценивали дополнительные преимущества продления ДАТ до 30 мес. Отмечалось достоверное снижение частоты тромбозов стентов и связанных с ними инфарктов, однако появилась тенденция к увеличению риска смерти. Ценой, которую пришлось заплатить за положительные эффекты продленной ДАТ, стало также увеличение частоты кровотечений. В связи с этим была разработана математическая модель для оценки риска развития ишемических и геморрагических событий на фоне ДАТ, результатом которой стало создание шкалы DAPT (табл.). Следует учитывать, что шкала DAPT используется у пациентов, которым было выполнено стентирование коронарных артерий.

Количество баллов <2 по этой шкале означает отсутствие пользы от продления ДАТ с увеличением риска кровотечений. У пациентов, набравших ≥2 баллов, отмечено отчетливое достоверное снижение частоты ИМ и тромбозов стента при меньшем риске кровотечений. Таким образом, на сегодняшний день существует возможность индивидуальной оценки соотношения риск/польза ДАТ, и мы должны использовать это в своей практике.

В области антитромбоцитарной терапии ОКС нас привлекает также возможность применения новых антиагрегантов. В исследовании PEGASUS терапия тикагрелором в дозе 90 или 60 мг дополнительно к ацетилсалициловой кислоте (АСК) у пациентов с ИМ в анамнезе по сравнению с плацебо достоверно снижала частоту наступления комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт), но так же, как и в исследовании DAPT, одновременно наблюдалось увеличение риска кровотечений. Вместе с тем анализ по компонентам конечной точки продемонстрировал неожиданные результаты: доза тикагрелора 60 мг дважды в сутки оказалась не только безопаснее в отношении возникновения кровотечений, но по сравнению с дозой 90 мг в большей степени снижала смертность, хотя не влияла на риск развития ИМ (M.P. Bonaca et al., 2016). Еще в одном из недавних субанализов исследования показано, что эффекты ДАТ с тикагрелором сохраняются у пациентов со сниженной функцией почек (G. Magnani et al., 2016). Что касается кровотечений, то риск их возникновения на фоне ДАТ с тикагрелором повышается, но при этом не увеличивается частота фатальных кровотечений и внутричерепных геморрагий. Очень важно отметить, что переход с клопидогреля на тикагрелор должен осуществляться в срок до 1 года, а идеально — до 30 дней после развития события. Как свидетельствует анализ исходов, назначение тикагрелора после

годового прерывания терапии не обеспечивает никакой пользы в профилактике вторичных событий (M.P. Bonaca et al., 2015).

Что касается алгоритмов перехода с одного антитромбоцитарного препарата на другой, то в 2015 году вышла первая публикация с четкими рекомендациями по этому вопросу (F. Rollini et al., 2015). Авторы указывают, что если до госпитализации больной принимал клопидогрель, то в острой фазе ОКС его можно переводить на тикагрелор, назначая нагрузочную дозу 180 мг независимо от времени и дозы приема клопидогреля. В хронической фазе предлагается назначать тикагрелор в дозе 90 мг 2 раза в сутки через 24 ч после приема последней дозы клопидогреля.

Важно также знать, в какой момент можно отменять антиагреганты, если планируется операция, например аортокоронарное шунтирование (АКШ). По данным E.C. Hansson и соавт. (2015), у пациентов, получавших клопидогрель и тикагрелор, при отмене препаратов за 5 дней (120 ч) до вмешательства наблюдалось одинаковое количество геморрагических осложнений, а при сроках отмены за 3-5 дней до операции достоверно большая частота кровотечений отмечалась у больных, которые принимали клопидогрель, что объясняется более выраженным эффектом накопления. Если же антитромбоцитарная терапия отменялась в срок до 3 суток перед операцией, в обеих группах кровотечения возникали часто (до 30%) и никаких преимуществ одного препарата по отношению к другому не наблюдали.

Еще одно направление улучшения прогноза у пациентов с ИМ, которое обозначилось после получения убедительных результатов исследований REMINDER и EPHEUS, — это блокада эффектов альдостерона. В исследовании REMINDER ранняя (в течение 24 ч) терапия эплереноном при ОИМ с подъемом сегмента ST без СН приводила к достоверному снижению частоты достижения первичной конечной точки (время до первого события — смерть от сердечно-сосудистых причин, повторная госпитализация, устойчивая желудочковая тахикардия — ЖТ или фибрилляция, ФВ <40% или повышение уровня N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида — BNP/NT-proBNP) после месяца лечения.

Следует отметить, что в исследовании ALBATROSS 1600 пациентов с ИМ с элевацией или без элевации сегмента ST в первые 72 ч получали терапию блокаторами альдостерона: калия канреноат 200 мг внутривенно, затем спиронолактон по 25 мг/сут. В общей популяции исследования терапия не влияла на исходы, но очень интересные данные получены в субанализе у больных с ИМ с элевацией сегмента ST: выраженное и достоверное

снижение смертности на 80% за 6 мес наблюдения. Эти данные открывают новые перспективы в применении блокаторов альдостерона при ОКС.

В текущем году появились новые данные относительно проблемы реперфузионного повреждения миокарда. D. Carrick и соавт. в исследовании с контрастной магнитно-резонансной томографией показали, что геморрагическая трансформация инфаркта после открытия коронарной артерии происходит в первые сутки у 20% больных, к 3-м суткам — у 43%. У пациентов с геморрагическим инфарктом наблюдалась дилатация ЛЖ с ухудшением его функции. В связи с этим один из авторов исследования, профессор Колин Берри поднимает вопрос о пересмотре агрессивной антитромботической терапии или сроков открытия коронарной артерии с ограничением до первых 4-6 ч.

повреждение миокарда. Согласно данным регистра самый высокий риск смерти отмечается у пациентов с ОКС без элевации сегмента ST, которые получали только медикаментозное лечение, без выполнения коронарографии и реперфузионных вмешательств.

С целью оптимизации ведения пациентов с ОКС продолжается поиск маркеров раннего повреждения миокарда. Шведские исследователи изучают высокочувствительные тропониновые тесты, которые позволяют уже через 1 ч после появления симптомов дифференцировать ОКС без элевации сегмента ST от ОИМ (Hamm et al., 2011). Однако внедрение такой технологии имеет смысл только при хорошо налаженной работе всей службы неотложной помощи при ОКС, и опыт Швеции в этом отношении пока что остается уникальным.

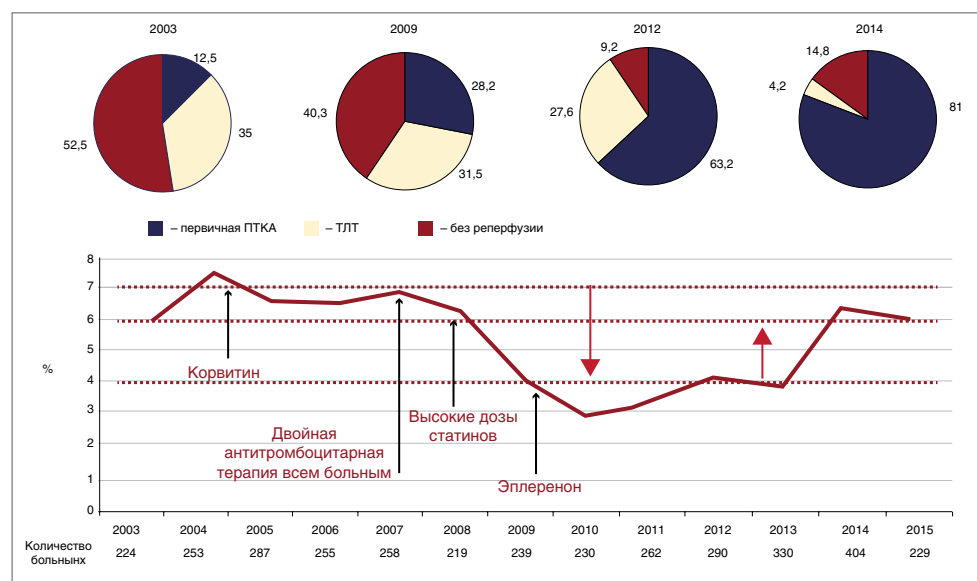


Рис. 3. Динамика летальности пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST в ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины

Лектор сделал акцент на том, что стратегии, направленные на улучшение прогноза при развитии ОКС, особенно актуальны для пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. Этим больным уделяется меньше внимания, однако мы должны понимать, что ОКС без элевации сегмента ST — крайне нестабильное состояние, которое ассоциируется с высокой смертностью. По данным международного регистра EPICOR, в котором изучались региональные особенности и предикторы однолетней смертности после выписки пациентов с перенесенным ОКС, смертность в странах Восточной Европы практически в 2 раза выше, чем в Северной Европе (S. Roscock et al., 2014). Это можно объяснить не только поздними госпитализациями в странах с менее развитой системой оказания помощи таким больным, но и большой долей пациентов с ОКС без элевации сегмента ST, у которых не верифицируется

В ходе доклада были озвучены результаты анализа показателя летальности больных с ИМ с подъемом сегмента ST в ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины за последние несколько лет. Эти результаты свидетельствуют о том, что по мере внедрения новых средств фармакотерапии и увеличения частоты первичных интервенционных вмешательств показатели выживаемости пациентов улучшались (рис. 3). Однако после каждого периода снижения летальности наблюдается увеличение этого показателя, что можно объяснить поступлением более тяжелых пациентов (с кардиогенным шоком и другими осложнениями). Такая тенденция отмечается и в других странах: специализированные центры берут на себя оказание помощи тяжелым больным, и в результате летальность увеличивается, несмотря на высокое качество лечения.



Мультидисциплінарний підхід

В заключение профессор А.Н. Пархоменко напомнил о том, что в марте текущего года приказом Министерства здравоохранения Украины был утвержден Унифицированный клинический протокол оказания медицинской помощи пациентам с ОКС без элевации сегмента ST, а двумя годами ранее вступил в силу протокол по ведению пациентов с ОКС с элевацией сегмента ST. Таким образом, в Украине есть национальные стандарты для всех этапов оказания помощи при ОКС, которые разработаны с учетом международных рекомендаций.

Академик НАМН Украины, ректор ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» Георгий Викторович Дзяк в лекции «ХСН и внезапная смерть» напомнил причины и механизмы преждевременной смерти пациентов с ХСН, а также прокомментировал современные возможности ее профилактики в свете новых европейских рекомендаций (2016).



Оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ) с применением бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонистов минералокортикоидных рецепторов и диуретиков позволяет стабилизировать течение ХСН у многих пациентов и добиться продолжительности жизни 10 лет и более после постановки диагноза. Тем не менее даже при идеальном лечении смертность составляет около 10% в течение первого года, 22% — на протяжении второго года и 37% — в течение 5 лет.

В любой точке жизненного пути пациента с ХСН может наступить внезапная смерть. В исследовании ATLAS среди причин смерти пациентов с ХСН первую позицию заняла внезапная сердечная смерть (ВСС) — 42,5% у пациентов с ИБС и 42,8% у больных без ИБС. Собственно декомпенсация ХСН стала причиной смерти 32% пациентов, инфаркт миокарда — 8% у пациентов с ИБС и 4,2% у больных без ИБС.

По современному определению ВСС — это смерть, которая наступает в течение первых 1-6 ч после появления первых симптомов сердечного приступа. При сердечно-сосудистой патологии 50% случаев смерти приходится на ВСС. 80% случаев ВСС связаны с ИБС, особенно в возрасте 40-50 лет. В Украине за период с 2005 по 2014 г. зарегистрировано 6602 случая остановки сердца и 5847 случаев ВСС. Успешная реанимация проведена только в 29 случаях.

ВСС можно предотвратить заранее, но шансы реанимировать человека при ее наступлении минимальны, поскольку большинство случаев ВСС происходят без свидетелей, ночью во сне или вне лечебных учреждений, где есть возможности реанимации.

В структуре причин и механизмов ВСС при ХСН первое место занимают фатальные аритмии — устойчивая ЖТ, фибрилляция желудочков (ФЖ) и полиморфная тахикардия по типу torsades de pointes. Среди других причин лектор

назвал резкое уменьшение сердечного выброса, острую желудочковую насосную недостаточность и активацию вазопрессорных рефлексов.

Лектор перечислил группы пациентов с высоким риском ВСС:

- пациенты, которые ранее перенесли первичную ФЖ без связи с ОИМ;
- пациенты с ИБС, у которых возникают приступы ЖТ;
- пациенты в течение 6 мес после перенесенного ИМ, у которых регистрируются ранние или мультифокальные преждевременные желудочковые сокращения, особенно при тяжелой дисфункции ЛЖ;
- пациенты с увеличенным интервалом QT и частыми преждевременными сокращениями.

ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ был значительно выше, чем на фоне лечения амиодароном.

В новых рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с СН имплантация ИКД рекомендуется для вторичной профилактики ВСС и смерти от всех причин у пациентов, перенесших желудочковую аритмию, которая возникла вследствие гемодинамической нестабильности, чья ожидаемая продолжительность жизни составляет более 1 года (класс рекомендаций I, уровень доказательств A).

С целью первичной профилактики ИКД рекомендованы пациентам с симптомной СН (II-III функциональный

устройства помощи желудочкам или трансплантацию сердца.

РСТ имеет самый высокий класс рекомендаций (I) и уровень доказательств (A) у пациентов с синусовым ритмом и симптомами СН, QRS ≥ 150 мс, блокадой левой ножки пучка Гиса и ФВ $\leq 35\%$, несмотря на оптимальную лекарственную терапию. Имплантация устройства РСТ в большей степени, чем электрокардиостимулятора, рекомендуется пациентам с СН со сниженной ФВ, независимо от ФК по NYHA, которые имеют показания к кардиостимуляции или высокую степень атриовентрикулярной блокады (класс рекомендаций I, уровень доказательств A). РСТ противопоказана пациентам с длительностью комплекса QRS < 130 мс (класс рекомендаций III, уровень доказательств A).

Методом выбора для пациентов, которые не отвечают на РСТ, вне зависимости от длительности QRS, является имплантация модулятора миокардиальной сократимости (ММС).

В исследовании FIX-HF5 применение ММС по сравнению с ОМТ приводило к увеличению пикового потребления кислорода и порога анаэробного дыхания у симптомных пациентов с нормальной продолжительностью QRS, III ФК по NYHA и ФВ ЛЖ $> 25\%$.

К другим перспективным устройствам для профилактики ВСС и улучшения систолической функции при ХСН являются имплантируемые стимуляторы спинного мозга, каротидного синуса, блуждающего нерва. Принцип действия этих устройств — повышение тонуса парасимпатической системы и угнетение симпатического влияния на сердце и сосуды.

Таким образом, существующие методы профилактики ВСС у больных ХСН являются преимущественно аппаратными и дорогостоящими. Поэтому приоритетом современной кардиологии должна стать профилактика или отсрочка развития СН до ее клинических проявлений. Это достигается путем применения ОМТ у пациентов с бессимптомной дисфункцией ЛЖ (например, ИАПФ и β -адреноблокаторов — БАБ после ИМ), адекватного контроля артериальной гипертензии и других факторов риска, что отражено в европейских рекомендациях.



Учитывая, что в 1/3 случаев ВСС наступает без свидетелей и что вероятность реанимации невысока, в последние 20 лет больше внимания уделялось исследованиям по первичной профилактике ВСС.

Для профилактики аритмической ВСС решающее значение имеет своевременная диагностика аритмии, включая электрофизиологическое исследование (ЭФИ). Индукция устойчивой ЖТ достигается у 60-80% больных, успешно реанимированных после остановки сердца.

Лектор подчеркнул, что ЭФИ при ХСН и аритмиях — это самый эффективный способ подбора антиаритмической терапии. Больным с индуцируемой ЖТ последовательно с интервалом 1-3 дня проводят повторную электростимуляцию на фоне приема антиаритмических препаратов.

Невозможность повторной индукции тахикардии является признаком эффективности выбранной терапии, хотя, по данным исследований, вероятность возникновения ЖТ при этом сохраняется на уровне 1,4-25% в год. Пациенты с индуцируемой ЖТ являются кандидатами на хирургическое лечение (абляцию аритмогенного субстрата) или имплантацию постоянного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД).

По данным литературы, эффект от применения ИКД у пациентов с ФВ ЛЖ $> 35\%$ сопоставим с эффективностью антиаритмической терапии, в то время как при

класс — ФК по NYHA) и ФВ $\leq 35\%$, несмотря на оптимальную лекарственную терапию тремя и более препаратами, чья ожидаемая продолжительность жизни составляет более 1 года (класс рекомендаций IIa, уровень доказательств B).

Лектор также напомнил о противопоказаниях к установке ИКД. Согласно новым рекомендациям ЕОК (2016) ИКД не рекомендуются пациентам в течение первых 40 дней после ИМ, так как имплантация в этом случае не улучшает прогноз. Кроме того, ИКД не рекомендуются пациентам с IV ФК по NYHA и тяжелыми симптомами, рефрактерными к фармакотерапии, если они не являются кандидатами на ресинхронизирующую терапию (РСТ), установку



Продолжение на стр. 48.

Неотложные сердечно-сосудистые состояния: мультидисциплинарный подход

Продолжение. Начало на стр. 44.

Воркшоп по проблеме острых коронарных синдромов провели А.М. Пархоменко, В.А. Шумаков, В.И. Целуйко, Б.И. Голобородько, В.К. Ташук. Каждый из модераторов предложил врачам в зале ответить на несколько вопросов с последующим разбором ответов.

Старший научный сотрудник отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» Ярослав Михайлович Лутай представил интересный клинический случай ОКС без поражения коронарных артерий.



Пациентка П. 70 лет, поступила из поликлиники с жалобами на давящие боли за грудиной, сопровождающиеся выраженной одышкой, слабостью. На момент поступления артериальное давление (АД) 135/80 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений (ЧСС) 84/мин; сатурация кислорода 93%. При аускультации не выявлено дополнительных тонов сердца, шумов и хрипов. Предыдущий диагноз (выписка за 2013 г.): ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз аорты. Гипертоническая болезнь II ст., 2 ст., риск 3. Гипертрофия стенок ЛЖ. В анамнезе — перенесенная резекция желудка по поводу рака (2012 г.), частичная резекция щитовидной железы. В настоящее время принимает гормональную заместительную терапию, но доза длительное время не корректировалась.

Боли появились в течение последних 10-14 дней после стрессовой ситуации, носили прогрессирующий характер.

На ЭКГ при поступлении — отрицательные зубцы Т во всех переднегрудных отведениях без элевации сегмента ST.

В результатах лабораторных анализов обращало на себя внимание незначительное повышение МВ-фракции креатинфосфокиназы — КФК (26 Ед/л при норме до 24 Ед/л) и тропонина Т (0,19 при норме <0,1). Общий холестерин 5,7 ммоль/л.

Заключение ЭхоКГ: акинезия до дискинеза верхушки, передней стенки и межжелудочковой перегородки в апикальных отделах; ФВ 52%, митральная регургитация 2-3+; выраженная вторичная легочная гипертензия (градиент на трехстворчатом клапане 55 мм рт. ст.).

Пациентка была госпитализирована с диагнозом «ОКС без элевации сегмента ST», и в первые сутки ее вели по соответствующему алгоритму (рекомендации ЕОК 2015 г.)

Первый вопрос, который следует решить согласно этому алгоритму, — условия и сроки выполнения ангиографии и реваскуляризации. Пациентку отнесли к категории высокого риска, поскольку у нее наблюдались повышение уровня тропонина, изменения сегмента ST, и по шкале GRACE она набрала 143 балла. Пациентам высокого риска коронаровентрикулография (КВГ) должна быть выполнена в первые 24 ч, что и было сделано на следующее утро.

До процедуры были назначены АСК 160 мг однократно на догоспитальном этапе, затем постоянная доза 100 мг/сут, клопидогрель 300 мг (нагрузочная доза), затем по 75 мг/сут, фондапаринукс 2,5 мг/сут для профилактики тромбоэмболических осложнений; гиполлипидемическая терапия — розувастатин 20 мг/сут; антиангинальная терапия: периндоприл 2,5 мг/сут, бисопролол 2,5 мг/сут,

эплеренон 12,5 мг/сут, кверцетин, триметазидин в стандартных дозах.

КВГ не выявила поражения коронарных артерий, но характерная конфигурация ЛЖ с акинезом и баллоноподобной дилатацией верхушечных сегментов натолкнула на мысль о кардиопатии Такоцубо (рис. 4).

Обратимая стресс-индуцированная кардиопатия или синдром Такоцубо, впервые описанный в японской популяции, чаще наблюдается у женщин в постменопаузе (80-90%), среднего возраста 65-68 лет. Клинические проявления не отличимы от ИМ. По данным литературы, кардиопатия Такоцубо выявляется в 1-2% случаев с предварительным диагнозом ИМ. Причины неизвестны, среди возможных механизмов нарушения сократимости ЛЖ рассматриваются множественный коронарный вазоспазм, микроциркуляторная дисфункция, катехоламиновое оглушение миокарда.

Для постановки диагноза ранее были предложены критерии клиники Мейо (A. Prasad et al., 2008):

- временные, обратимые нарушения регионарной сократимости ЛЖ, которые выходят за бассейн кровоснабжения одной коронарной артерии;
- отсутствие ангиографических признаков коронарной болезни сердца или острого повреждения атеросклеротической бляшки;
- новые изменения на ЭКГ (элевация сегмента ST или инверсия Т);
- отсутствие значимой травмы головы, внутричерепного кровоизлияния, феохромоцитомы, миокардита или гипертрофической кардиомиопатии.

В этом году опубликован отчет рабочей группы Ассоциации СН ЕОК, в котором изложены современные представления о синдроме Такоцубо и дополнены диагностические критерии (A.R. Lyon et al., European Journal of Heart Failure 2016; 18: 8-27). К критериям клиники Мейо добавлены следующие:

- повышение уровня натрийуретических пептидов;
- относительно небольшое повышение уровня тропонинов, которое не соотносится с величиной поражения по данным визуализирующих методов;
- восстановление функции ЛЖ в пределах 3-6 мес.

Перечислены предрасполагающие состояния: нарушения функции щитовидной железы, сепсис, заболевания печени, лекарственная зависимость, онкологическая патология, тревожные расстройства, расстройства настроения. Следует отметить, что у пациентки из клинического случая имелись два из перечисленных состояний.

Дополнительным методом подтверждения диагноза является магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца. Отличительные признаки кардиопатии Такоцубо — регионарные нарушения сократимости и отек миокарда без рубцовых изменений, типичных для ИМ, а также отсутствие или слабая задержка гадолиниевого контраста в фазу позднего контрастирования.

Из анатомических вариантов нарушения сократимости ЛЖ при синдроме Такоцубо чаще всего встречается апикальный (75-80%), который и наблюдался у нашей пациентки по данным вентрикулографии и МРТ сердца, выполненной на 5-е сутки.

По данным литературы, при кардиопатии Такоцубо осложнения развиваются у каждого второго пациента, а внутригоспитальная летальность составляет 1-4,5%. Причинами летального исхода часто становятся острая СН, кардиогенный шок и желудочковые аритмии.

В лечении госпитализированных пациентов с кардиопатией Такоцубо пока что больше вопросов, чем ответов. Доказательная база в отношении медикаментозной терапии отсутствует. На практике применяются симптоматическая терапия, БАБ и ИАПФ. Пациенты высокого риска по критериям рабочей группы Ассоциации СН ЕОК (2016) могут нуждаться в назначении антикоагулянтной терапии для профилактики внутрисердечного тромбообразования. В нашем случае в остром периоде были назначены: периндоприл 2,5 мг, бисопролол 5 мг, розувастатин 10 мг, клопидогрель 75 мг, триметазидин 35 мг 2 раза в сутки, фондапаринукс до 3-го дня пребывания в стационаре. На фоне терапии наблюдалось постепенное снижение уровней тропонина и КФК в первые 4 дня, а также улучшение регионарной сократимости ЛЖ по данным ЭхоКГ с полной нормализацией на 10-е сутки, что укрепило уверенность в диагнозе.

В отношении поддерживающей терапии доказательная база также отсутствует, но приоритетными препаратами, по мнению экспертов, являются БАБ и ИАПФ. При выписке пациентке было рекомендовано продолжать прием периндоприла, бисопролола, розувастатина и триметазидина. При повторной ЭхоКГ через 6 мес отмечалось полное восстановление кинетики ЛЖ. Однако следует помнить, что вероятность рецидивирования сохраняется, и пациентам необходимо рекомендовать наблюдение у кардиолога с повторными ЭхоКГ.

Кандидат медицинских наук Борис Иванович Голобородько (Городская клиническая больница № 3 им. проф. Л.И. Алейникова, г. Одесса) представил клинический случай геморрагических осложнений антитромботической терапии у пациента с ОИМ после стентирования.



Пациент А. в возрасте 71 год поступил в отделение интенсивной терапии кардиологического профиля (ОИТК) 17.03.2016 г. в 14.49 самостоятельно (в сопровождении родственников) с жалобами на интенсивные жгучие боли

за грудиной с иррадиацией в межлопаточную область. В последние 10 дней боли участились и усилились, купировались нитроглицерином. Накануне госпитализации боли не купировались в течение 9 ч. В анамнезе — гипертоническая болезнь с 2000 г., ИМ в 2006 г. Принимал регулярно АСК, клопидогрель, аторвастатин, карведилол, энalapрил, триметазидин, нитраты перед нагрузкой.

До госпитализации больной обращался к терапевту частной клиники. Диагноз терапевта: ИБС. Постинфарктный кардиосклероз (2006 г.). Стенокардия напряжения III ФК. Гипертоническая болезнь III ст., 2 ст., риск очень высокий. Рекомендована консультация кардиолога с решением вопроса о проведении коронарографии.

На ЭКГ, снятой в приемном отделении, — признаки ОКС без элевации сегмента ST (рис. 5). С таким предварительным диагнозом через 25 мин после ЭКГ (15.15) больной переведен в рентген-хирургический блок (РХБ), где выполнена коронароангиография. Назначены клопидогрель 300 мг, АСК 300 мг, пантопразол 40 мг, фентанил для купирования загрудинной боли. В РХБ перед процедурой пациенту ввели 7,5 тыс. МЕ нефракционированного гепарина (НФГ).

Коронаровентрикулография пациентки П.



Рис. 4. КВГ пациентки П

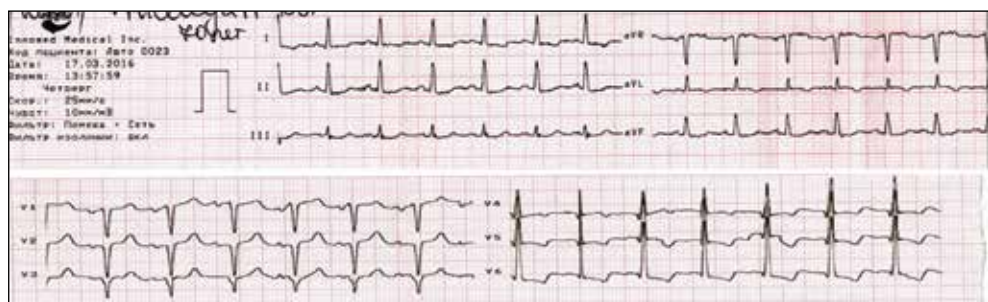


Рис. 5. ЭКГ пациента А. при поступлении в стационар

В urgentных лабораторных анализах — креатинин 0,192 ммоль/л, клиренс креатинина (КК) 35,4 мл/мин. По шкале CRUSADE у больного определен высокий геморрагический риск; по шкале GRACE — высокий тромботический риск (163 балла).

Результаты коронарографии: левый тип кровоснабжения, ствол левой коронарной артерии (ЛКА) — стеноз от устья 95-98%; ПМЖА — хроническая окклюзия в среднем сегменте; огибающая артерия — стеноз 60% в среднем сегменте и 85% в ветви тупого края; правая коронарная артерия — кальцинированная окклюзия устья.

После возвращения из РХБ в ОИТК (15.45) сохраняются интенсивные ангинозные боли, для купирования введен морфин. При наличии прямых показаний к АКШ больной категорически отказался от консультации кардиохирурга. В 17.00 боли возобновились, купированы фентанилом. ЭКГ после коронарной ангиографии (КАГ) без динамики. Инфузионно введен изосорбида динитрат. С 18.00 начаты подкожные инъекции эноксапарина по 75 мг 2 раза в сутки. В 21.40 боли возобновились, ускорение инфузии нитрата не дало эффекта, боль купирована морфином. Ночь пациент провел без боли.

18.03.2016 г. утром боли не беспокоят. На ЭКГ — инверсия зубца Т в V₃. ЭхоКГ: дилатация левого предсердия (41 мм), ЛЖ (конечно-диастолический размер 58 мм, конечно-систолический размер 47 мм, конечно-диастолический объем 170 мл, конечно-систолический объем 104 мл, ФВ 39%); гипокинез перегородки, верхушки и бокового сегмента; межжелудочковая перегородка 12,5 мм; недостаточность митрального клапана II ст., недостаточность трикуспидального клапана II ст., легочная гипертензия 35 мм рт. ст.

От повторно предложенной консультации кардиохирурга и АКШ больной и родственники категорически отказались. Больной направлен на ангиопластику.

В РХБ снова ввели 10 тыс. МЕ НФГ и 150 мг клопидогреля. Докладчик особо акцентировал внимание на том, что этот пациент с высоким геморрагическим риском и нарушенной функцией почек получил в первые сутки уже 17,5 тыс. МЕ НФГ на фоне инъекций эноксапарина и двойной антитромбоцитарной терапии клопидогрель + АСК. НФГ был введен перед ангиопластикой, несмотря на то что пациент получал инъекции эноксапарина. Согласно рекомендациям, если со времени последней подкожной инъекции эноксапарина до накачивания баллона прошло менее 8 ч, дополнительное введение эноксапарина не требуется.

18.03.2016 г. с 9.55 до 11.05 больному были выполнены баллонная ангиопластика со стентированием ствола ЛКА (огибающей артерии) стентом с лекарственным покрытием 3,0×34 мм (кровоток ТІМІ ІІІ), а также баллонная ангиопластика среднего сегмента (Rcx), остаточный стеноз 40%, кровоток ТІМІ ІІІ.

После процедуры рекомендовано продолжать инъекции НМГ по схеме, принимать клопидогрель в дозе 75 мг/сут не менее 12 мес, АСК в дозе 100 мг постоянно.

В 11.20 пациент возвращен из РХБ в ОИТ со жгучими болями за грудиной. ЭКГ без динамики, анальгезия фентанилом. В последующие дни боли не возобновлялись. Продолжена антикоагулянтная терапия эноксапарином

в прежней дозе на фоне двойной антитромбоцитарной терапии (согласно рекомендациям после имплантации стента с лекарственным покрытием). Кроме того, пациент получал зофеноприл, амлодипин, моксонидин, розувастатин 20 мг/сут, кверцетин, пантопразол.

На вторые сутки на фоне стабильного состояния больного возникло кровотечение из уретры. Эноксапарин отменен. Уровень креатинина повысился до 0,289 ммоль/л, КК 23,5 мл/мин. На 3-и сутки в связи с затрудненным мочеиспусканием установлен мочевого катетер. К терапии добавлены инфузии дезинтоксикационных растворов, сорбенты, обильное питье. К 20.00 по катетеру получено всего 200 мл мочи с примесью крови.

20.03.2016 г. до утра диурез 450 мл, моча без примеси крови. Гемоглобин 92 г/л, эритроциты $3,95 \times 10^{12}/л$, цветной показатель 0,83. К 11.00 в общем анализе мочи эритроциты 1-2 в поле зрения, гематурии нет. Возобновлены инъекции эноксапарина по 75 мг 2 раза в сутки.

21.03.2016 г. Диурез 800 мл, моча без примеси крови, самочувствие удовлетворительное. Эноксапарин отменен. По настоятельному требованию больного удален мочевого катетер.

22.03.2016 г. Появились боли при попытке помочиться, выделил 150 мл кровянистой мочи. При покашливании прожилки крови в мокроте. Гемоглобин 92 г/л.

Клинический диагноз на 5-е сутки: ИБС. Острый повторный (17.03.2016 г.) переднеперегородочный и верхушечный ИМ. Постинфарктный кардиосклероз (2006 г.), стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, многососудистое поражение (КАГ 17.03.2016 г.), ангиопластика и стентирование ствола ЛКА (огибающая артерия — стент с лекарственным покрытием; баллонная ангиопластика среднего сегмента 18.03.2016 г.). Гипертоническая болезнь III ст., 2 ст., риск IV. СН ІІА. Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, окклюзия бедренно-подколенных сегментов с обеих сторон, бедренно-подколенное аутовенозное шунтирование (2013 г.). Гиперплазия предстательной железы, острая задержка мочеиспускания, гематурия 19.03.2016 г.

22.03.2016 г. к 14.00 отмечалось нарастание одышки и снижение диуреза. АД 85/60 мм рт. ст. Мочевина 17,8 ммоль/л, креатинин 0,544 ммоль/л, КК 12 мл/мин. До конца дня больной выделил 50 мл мочи. Нарастают признаки сердечной астмы. На коже рук появились множественные гематомы. ЭКГ без динамики. Попытка катетеризации мочевого пузыря под седацией диазепамом не удалась из-за препятствия в области шейки. Из уретры выделилась кровь со сгустками. АД 110/70 мм рт. ст. ЧСС 100/мин. Сатурация кислорода 92%. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) — в мочевом пузыре до 550 мл мочи. С учетом стентирования продолжается двойная антитромбоцитарная терапия.

В 19.00 пациент осмотрен урологом. Установлен катетер Фолея на проводнике под седацией диазепамом.

23.03.2016 г. За сутки после катетеризации выделилось 200 мл мочи бурого цвета. По данным УЗИ, целостность мочевого пузыря сохранена. К терапии добавлены фуросемид, дофамин, теofilлин, внутривенные инфузии препарата железа (ІІІ), кверцетин, левофлоксацин.

24.03.2016 г. За сутки получено 1200 мл мочи. АД 130/80 мм рт. ст., ЧСС 96/мин, сатурация кислорода 90%. На коже рук и передней брюшной стенке — множественные гематомы. Признаков кровотечения из мочеполювой системы

нет. Отмечается дальнейшее снижение уровня гемоглобина — 68 г/л. При повторном УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства признаков внутрибрюшной или забрюшинной гематомы не обнаружено.

24.03.2016 г. Гемоглобин 50 г/л, мочевина 18,9 ммоль/л, креатинин 0,595 ммоль/л, КК 11 мл/мин. После получения согласия больного за сутки введено 525 мл эритроцитарной массы и 470 мл свежесмороженной плазмы. К 15.00 получено 1200 мл светлой мочи. На фоне симптоматической терапии продолжается прием клопидогреля и АСК.

25.03.2016 г. Гемоглобин 86 г/л, мочевина 18,7 ммоль/л, креатинин 0,548 ммоль/л, КК 12 мл/мин. Диурез 3000 мл. Терапия: клопидогрель, АСК, зофеноприл, розувастатин, пантопразол, сорбенты, препарат железа, фуразидин, пробиотик, диуретики.

В последующие три недели состояние пациента стабильное, кровотечения не повторялись, наметилась тенденция к восстановлению функции почек.

14.04.2016 г. Больной в удовлетворительном состоянии выписан с такими показателями: гемоглобин 75 г/л, эритроциты 2,7, мочевина 17,4 ммоль/л, креатинин 0,329 ммоль/л, КК 21 мл/мин. Рекомендации: биспролол, рамиприл, розувастатин, эплеренон, торасемид, клопидогрель, АСК, тамсулозин (для лечения гиперплазии предстательной железы).

Комментируя клинический случай, Б.И. Голуборядко отметил, что это пример сочетания высокого ишемического, тромботического и геморрагического риска, когда нужно творчески подходить к лечению, но не отступать от рекомендаций. На чашах весов — большое нефатальное кровотечение или жизнь пациента. Кровотечение должно быть устранено по возможности без прерывания антитромбоцитарной терапии, чтобы не подвергать больного риску повторных тромботических событий. Тщательное соблюдение рекомендаций по дозированию антикоагулянтов для особых категорий пациентов (в данном случае с нарушенной функцией почек) является обязательным условием безопасности. Назначения антитромботической терапии должны быть согласованы между интервенционными кардиологами (кардиохирургами) и лечащим врачом.

Заведующая кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Вера Иосифовна Целуйко осветила несколько вопросов, касающихся выбора антиагрегантной и гиплипидемической терапии при ОКС.

Необходимо ли применять нагрузочную дозу тикагрелора при возможности перехода с клопидогреля на тикагрелор при ОКС?



Согласно международным рекомендациям и отечественным клиническим протоколам по ведению пациентов с ОКС всем пациентам показана двойная антитромбоцитарная терапия, то есть на фоне приема АСК должны быть назначены тикагрелор или клопидогрель. Во многих городах пациенты с ОКС получают первую дозу АСК и клопидогреля уже на догоспитальном этапе. Решение о переходе на тикагрелор чаще принимают интервенционные кардиологи перед выполнением перкутанного коронарного вмешательства (ПКВ).

Нагрузочная доза тикагрелора 180 мг (далее по 90 мг два раза в сутки) рекомендуется при отсутствии противопоказаний всем пациентам с умеренным или высоким риском ишемических явлений (например, с повышенным уровнем сердечных тропонинов), независимо от начальной стратегии лечения,

включая тех больных, которые до этого принимали клопидогрель (его необходимо отменить при переходе на тикагрелор).

Комментируя этот вопрос, профессор А.Н. Пархоменко обратил внимание на то, что нагрузочная доза обязательна также в тех случаях, когда пациенту с ОКС была назначена нагрузочная доза клопидогреля (300 мг) на догоспитальном этапе. Если принято решение перевести больного на тикагрелор, например, перед выполнением ПКВ, то нагрузочная доза назначается независимо от того, когда была принята последняя доза клопидогреля.

Если тикагрелор недоступен, всем пациентам с ОКС должен быть назначен клопидогрель: нагрузочная доза 300 мг, в случае принятия решения о выполнении ПКВ общая нагрузочная доза 600 мг, затем по 75 мг/сут.

Рекомендован ли прием нагрузочной дозы тикагрелора и клопидогреля у пациентов старше 75 лет при ОКС?

При ОКС нагрузочная доза тикагрелора 180 мг (затем по 90 мг дважды в сутки) показана независимо от возраста. В инструкции по медицинскому применению тикагрелора также указано, что коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не нужна.

Если больному с ОКС назначен тикагрелор, но развивается ИМ с элевацией сегмента ST, возможно ли проведение тромболизиса?

Вопрос сразу же требует уточнения, поскольку не указано, есть ли возможность выполнения ПКВ. При доставке в пределах 12 ч и наличии катетерной лаборатории такому пациенту показано интервенционное лечение. Тромболизис остается резервной терапией при отсутствии возможности выполнения ПКВ. После приема тикагрелора нельзя проводить тромболитическую терапию, что указано в инструкции по применению препарата. Например, в ситуации, когда ИМ с элевацией ST развивается после того, как пациенту с ОКС была назначена первая доза тикагрелора, методом выбора остается ПКВ, а тромболизис противопоказан.

В настоящее время проводится исследование TREAT, в котором изучаются безопасность и эффективность тикагрелора по сравнению с клопидогрелем у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST, которым выполняется медикаментозный тромболизис.

Если пациент принимал статины на момент развития ОКС, необходимо ли менять препарат на более сильный, или увеличивать дозу, или давать нагрузочную дозу перед инвазивным вмешательством?

В отечественном клиническом протоколе указано, что статины в высоких дозах, а именно розувастатин ≥ 20 мг или аторвастатин ≥ 40 мг, следует назначить или продолжить их прием сразу после госпитализации всем пациентам с ОКС без противопоказаний или непереносимости в анамнезе, независимо от исходных показателей холестерина.

Профессор обратила внимание на то, что именно эти два препарата и именно в таких дозах показаны всем пациентам перед выполнением коронарного вмешательства. Если пациент принимал какой-либо другой статин, препарат следует заменить на розувастатин или аторвастатин, а если пациент принимал меньшую дозу аторвастатина или розувастатина, то ее следует увеличить до рекомендованной в протоколе. Это важно, поскольку только для указанных режимов гиплипидемической терапии существует убедительная доказательная база в отношении улучшения клинических исходов у пациентов с ОКС. Назначение нагрузочных доз розувастатина обеспечивает достоверный превентивный эффект в отношении перипроцедурных ИМ независимо от предшествующего приема статинов.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



Результаты исследования эффективности и переносимости препарата Тиворель® в комплексном лечении пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией

Смертность при обострении ишемической болезни сердца (ИБС), в частности при остром коронарном синдроме (ОКС), остается сравнительно высокой. Назначение стандартной медикаментозной терапии, а также использование методов реканализации инфаркт-зависимой коронарной артерии позволяют значительно улучшить результаты лечения данной категории больных, однако не всегда оправдывают ожидания клиницистов. Более того, восстановление кровотока в коронарных артериях может сопровождаться усугублением его повреждения, что актуализирует проблему защиты миокарда при ОКС. Для предупреждения возникновения осложнений ОКС необходимо уменьшить прогрессирующее повреждение кардиомиоцитов и выраженность нарушений метаболизма миокарда, возникающие с первых секунд развития ишемии.

Именно поэтому кардиологи в последнее время интенсивно разрабатывают методы метаболической коррекции состояний, обусловленных ишемией/реперфузией при лечении острых и хронических форм ИБС, в частности методы миокардиальной цитопroteкции. Если ранее усилия исследователей концентрировались на изучении метаболических свойств гемодинамически активных лекарственных средств, то в последнее время все большее внимание уделяется препаратам, обладающим свойствами антиоксидантов, мембранопротекторов и ингибиторов катаболических ферментов.

К их числу относятся аминокислоты левокарнитин (L-карнитин) и аргинина гидрохлорид.

L-карнитин играет важную роль в процессе β -окисления жирных кислот (ЖК), то есть в выработке энергии в митохондриях. При этом L-карнитин выступает в качестве специфического ко-фактора, контролирующего скорость окисления длинноцепочечных ЖК и облегчающего их перенос через внутреннюю мембрану митохондрий. Кроме того, L-карнитин участвует в удалении избытка ЖК из митохондрий, а затем и из цитоплазмы, предупреждая таким образом развитие цитотоксического эффекта. В условиях ишемии в митохондриях накапливается ацилкоэнзим А, баланс которого со свободным коэнзимом А поддерживается за счет работы так называемого карнитинового челнока, транспортирующего ацильные остатки ЖК. Удаляя из митохондрии избыток ацильных групп, L-карнитин способствует образованию малонил-коэнзима А, который тормозит работу карнитинового челнока и тем самым в условиях ишемии снижает скорость β -окисления ЖК.

Показано, что уровень L-карнитина в миокарде снижается при ИБС, остром инфаркте миокарда (ОИМ) и сердечной недостаточности различного генеза.

Аргинин относится к классу условно незаменимых аминокислот, является активным и разносторонним клеточным регулятором многочисленных жизненно важных функций организма и оказывает значимые протекторные эффекты: антигипоксический, мембраностабилизирующий, цитопротекторный, антиоксидантный, дезинтоксикационный. Аргинин участвует в регуляции промежуточного обмена и процессов энергообеспечения и играет определенную роль в поддержании гормонального баланса в организме. Известно, что аргинин увеличивает содержание в крови инсулина, глюкагона, соматотропного гормона и пролактина, принимает участие в синтезе пролина, полиаминов агматина, включается в процессы фибринолиза и сперматогенеза. Аргинин является субстратом для образования NO-синтазы — фермента, катализирующего синтез оксида азота в эндотелиоцитах. Препарат активирует гуанилатциклазу и повышает уровень циклического гуанидинмонофосфата (цГМФ) в эндотелии сосудов, уменьшает активацию и адгезию лейкоцитов и тромбоцитов, угнетает

синтез молекул адгезии VCAM-1 и MCP-1, подавляет синтез эндотелина-1, который является мощным вазоконстриктором и стимулятором пролиферации и миграции гладких миоцитов сосудистой стенки. Аргинин подавляет также синтез асимметричного диметиларгинина — мощного эндогенного стимулятора оксидативного стресса.

Есть основания полагать, что ургентная терапия с использованием внутривенного введения L-карнитина и аргинина гидрохлорида является патогенетически обоснованным методом, который позволит уменьшить выраженность нарушений метаболизма миокарда при ОКС и реперфузионном синдроме.

Вышеизложенное определяет актуальность и практическую значимость данного исследования, в котором оценивали эффективность и переносимость препарата Тиворель® (ООО «Юрия-Фарм»), содержащего L-карнитин (20 мг) и аргинина гидрохлорид (42 мг), в комплексном лечении пациентов с ОКС без стойкого подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией в сравнении с группой больных, получавших только базисную терапию.

Объект и методы исследования

Дизайн исследования

Настоящее исследование было выполнено в соответствии с требованиями, предъявляемыми ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины» к клиническим испытаниям лекарственных средств.

Исследование проводилось как открытое рандомизированное сравнительное параллельное в двух группах и включало следующие этапы: скрининг и период терапии (10 дней). В исследовании приняли участие 100 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, которые были распределены для лечения в основную и контрольную группы в соотношении 1:1.

Пациенты основной группы, кроме базисной терапии (согласно приказу МЗ № 164: нитроглицерин сублингвально, ацетилсалициловая кислота или клопидогрель, анальгетики, β -адреноблокаторы или ингибиторы АПФ), получали препарат Тиворель® 100 мл внутривенно капельно со скоростью 10 капель в минуту за первые 10–15 мин (затем скорость введения можно было увеличивать до 30 капель в минуту) 1 раз в сутки в течение 10 дней. Пациентам контрольной группы назначали только базисную терапию. В процессе проведения исследования не разрешалось назначать нейрометаболические и ноотропные препараты.

Пациенты были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии с диагнозом ОКС без подъема сегмента ST в первые 12 ч с момента развития заболевания.

Критерии включения в исследование: наличие типичного болевого синдрома в покое продолжительностью

более 10 мин или учащение и утяжеление приступов стенокардии с отсутствием или уменьшением эффекта от приема нитроглицерина в течение последних 24 ч до госпитализации без подъема сегмента ST. Выбранным критериям включения в основном соответствовали больные с передней локализацией ИМ и нестабильной стенокардией.

Критерии не включения:

- повышенная чувствительность к компонентам исследуемого препарата;
- беременность и лактация;
- дегенеративные заболевания центральной нервной системы (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор);
- почечная и печеночная недостаточность;
- сахарный диабет;
- онкологические заболевания;
- злокачественные формы миастении;
- распространенные формы аллергических дерматитов;
- рассеянный склероз;
- нарушение функции печени и/или почек;
- острый тромбофлебит;
- выраженные нарушения сердечного ритма (тахикардия >100 уд/мин, частые суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы, мерцательная аритмия);
- тяжелая дыхательная недостаточность;
- тромбоэмболия легочной артерии;
- миокардит, эндокардит;
- эндокринные заболевания (диффузный токсический зоб, гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность);
- участие в другом клиническом исследовании того же вещества или любого изучаемого препарата в течение 30 дней до включения в данное исследование (любой препарат, способный повлиять на оценку терапевтического эффекта; прием до включения в исследование любого препарата, применение которого недопустимо на протяжении 2 мес перед визитом);

• вероятность не выполнения больными требований протокола или неспособность выполнить их, включая предоставление информированного согласия (неспособность дать информированное согласие из-за умственной отсталости или языкового барьера).

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), выполненной при поступлении больных, среднее значение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) между группами достоверно не различалось: в основной группе этот показатель составил $55 \pm 10,6\%$, в контрольной — $54,1 \pm 10,5\%$. По выраженности субъективных жалоб и клинических проявлений ОКС группы статистически значимо не различались.

Таким образом, в клиническое исследование были включены две группы участников по 50 человек, которые соответствовали и были сопоставимы по основным критериям отбора.

Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения оценивали с помощью следующих методов.

Лабораторные методы: определение маркеров некроза миокарда — тропонина Т, общей креатинфосфокиназы (КФК), КФК-МВ — каждые 6 ч в течение первых суток

госпитализации, в последующем учитывали максимальные значения маркеров.

Инструментальные методы исследования: ЭКГ в 12 отведениях, ЭхоКГ. С целью изучения внутрисердечной гемодинамики проводили секторальную ЭхоКГ с расчетом основных показателей структуры и функции сердца в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии. Выполняли обязательный расчет конечно-диастолического и конечно-систолического индексов (КДИ и КСИ соответственно) и ФВ ЛЖ.

Конечные точки исследования

Главная переменная

- отсутствие клинических признаков и ЭКГ-параметров ишемии миокарда;
- стабилизация состояния (отсутствие ИМ, внезапной смерти).

Вторичные переменные

- оценка динамики выраженности клинических признаков ишемии миокарда;
- динамика кардиологических ферментов и ЭКГ-критериев.

Общую эффективность лечения оценивали по категориальной переменной, описание которой представлено в таблице 1.

Оценка переносимости

Переносимость исследуемого препарата оценивали на основании:

- объективных данных, полученных исследователем в ходе проведения исследования. С этой целью во время каждого визита проводили объективный осмотр пациентов, включающий измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС), уровня артериального давления (АД), ЭКГ, аускультацию сердца и легких; осмотр кожи и видимых слизистых оболочек;

- данных лабораторного обследования, производимого до начала и по завершении курса лечения исследуемым препаратом:

- общий анализ крови: эритроциты, гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, тромбоциты, скорость оседания эритроцитов;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови (общий белок, уровни аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, холестерина крови, креатинина, глюкозы, сердечных тропонинов Т/І);

- субъективных ощущений пациента. Во время каждого визита исследователи проводили опрос пациента, при котором учитывали наличие и степень выраженности как прогнозируемых, так и неожиданных побочных реакций.

Критериями отмены препарата являлись увеличение активности трансаминаз в ≥ 3 раза по сравнению с верхней границей нормы, повышение уровня креатинина в крови, возникновение миалгий, мышечной слабости и других симптомов непереносимости препарата, а также отказ больного от продолжения лечения.

Методы статистического анализа полученных данных

Результаты исследований обрабатывали с помощью критериев Стьюдента, Шапиро-Уилка, χ^2 Пирсона с поправкой Йетса, Манна-Уитни, Фишера.

Результаты исследования

Эффективность лечения

Установлено, что препарат Тиворель®, назначенный в составе комплексной терапии сразу же после поступления больных в стационар, улучшает электрофизиологические свойства миокарда и предупреждает появление временных нарушений ЭКГ. У пациентов основной группы уже в первые сутки после развития ОИМ реже регистрировались поздние потенциалы

желудочков (ППЖ), маркеры так называемого аритмогенного субстрата — 9,6% по сравнению с 19,8% у больных контрольной группы. В ходе дальнейшего наблюдения ППЖ в контрольной группе исчезали, а на фоне лечения препаратом Тиворель® — не возникали. Это позволяет предположить наличие выраженного антиишемического эффекта препарата, что подтверждается и клиническими данными.

Нами отмечена достоверно выраженная положительная динамика изменений конечной части желудочкового комплекса под влиянием терапии с препаратом Тиворель®. При анализе стандартных ЭКГ и данных суточного мониторингирования ЭКГ у ряда больных выявлялись нарушения ритма. Достоверных различий между группами по частоте встречаемости всех проявлений аритмического синдрома как исходно, так и после терапии не наблюдалось, однако в основной группе в процессе лечения достоверно уменьшилось количество случаев желудочковых нарушений ритма в виде групповой желудочковой экстрасистолы и пробежек желудочковой тахикардии.

За период стационарного лечения у всех пациентов отмечена положительная клиническая динамика: уменьшение частоты и тяжести приступов стенокардии, снижение уровня АД, повышение толерантности к физическим нагрузкам. Уже на третьи сутки лечения с использованием исследуемого препарата Тиворель® реже возникали рецидивы ангинозной боли (20,8% случаев в основной группе и 32,0% — в контрольной). При этом наблюдалось снижение потребности в использовании наркотических анальгетиков с целью купирования рецидивирующего болевого синдрома (22,1 и 36,2% случаев соответственно). Кроме того, на третьи сутки после развития ОИМ у больных основной группы по сравнению с контрольной регистрировали меньшую частоту случаев атриовентрикулярных блокад (4,2 и 12,6% соответственно). В ходе анализа всего госпитального периода установлено, что у больных, получавших Тиворель®, почти в 3 раза реже, чем в группе контроля, возникали атриовентрикулярные блокады. Частота регистрации желудочковой экстрасистолы снижалась на 7-е (на 36,2%) и 10-е сутки (на 44,6%) заболевания.

Основными факторами, определяющими летальность и неблагоприятный отдаленный прогноз у больных ОКС, была масса некротизированного миокарда и скорость формирования зоны некроза. Для выявления некроза в миокарде определяли уровень сердечных тропонинов, а также МВ фракции КФК. Пик КФК у больных основной группы составил $3,16 \pm 0,09$ мккат/л, у больных контрольной группы — $3,21 \pm 0,12$ мккат/л; МВ-КФК — $0,24 \pm 0,02$ и $0,25 \pm 0,01$ мккат/л соответственно, что свидетельствует о несущественных различиях объема изначально некротизированного миокарда. Введение препарата Тиворель® в первые часы на фоне стандартной терапии ОКС без подъема сегмента ST привело к уменьшению времени достижения пика активности КФК у больных основной группы ($13,5 \pm 0,6$ против $17,1 \pm 0,8$ мккат/л у больных контрольной группы); уровень МВ-КФК составил $9,9 \pm 0,4$ и $13,9 \pm 0,6$ мккат/л соответственно. При этом зона некротического поражения (рассчитанная по изменениям активности МВ-КФК в сыворотке крови) была на 26,4% меньше у больных основной группы по сравнению с контрольной — $45,4 \pm 2,1$ г/экв. и $61,6 \pm 2,9$ г/экв. Это было обусловлено сокращением периода нормализации активности КФК и МВ-КФК в сыворотке крови в среднем на 8,1 и 9,4 ч соответственно. Сравнительно раннее наступление пика активности кардиоспецифических ферментов (КФК, МВ-КФК) свидетельствует о более быстром формировании зоны некроза, а сокращение сроков их вымывания — о предупреждении дальнейшего повреждения жизнеспособных кардиомиоцитов у больных основной группы.

Анализ эффективности по динамике кардиоспецифических биомаркеров

Анализ динамики маркеров некроза миокарда — тропонина Т, общей КФК, КФК-МВ — в группах наблюдения

Продолжение на стр. 52.

Таблица 1. Описание категорий переменной общей эффективности	
Категория	Описание категории
Терапия эффективна	Отсутствие клинических и ЭКГ-параметров наличия ишемии миокарда. Стабилизация состояния (отсутствие ИМ, внезапной смерти)
Терапия неэффективна	Ухудшение состояния и наличие осложнений

Таблица 2. Анализ динамики кардиоспецифических биомаркеров с помощью методов описательной статистики в основной группе							
Показатель	Точка наблюдения	Статистические показатели					
		n	Среднее арифметическое	Стандартное отклонение	Медиана	Мин	Макс
МВ-КФК, мккат/л	Визит 1	50	0,24	0,020	0,22	0,20	0,28
	Визит 5	47	9,92	0,347	9,80	9,08	10,79
КФК, мккат/л	Визит 1	50	3,17	0,100	3,18	2,92	3,39
	Визит 5	47	13,49	0,590	13,38	12,09	15,42
Тропонин, нг/мл	Визит 1	50	0,15	0,021	0,16	0,10	0,19
	Визит 5	47	0,08	0,024	0,10	0,03	0,15

Таблица 3. Анализ динамики кардиоспецифических биомаркеров с помощью методов описательной статистики в контрольной группе							
Показатель	Точка наблюдения	Статистические показатели					
		n	Среднее арифметическое	Стандартное отклонение	Медиана	Мин	Макс
МВ-КФК, мккат/л	Визит 1	50	0,25	0,015	0,25	0,23	0,27
	Визит 5	48	13,87	0,557	13,5	12,53	15,17
КФК, мккат/л	Визит 1	50	3,21	0,108	3,22	2,97	3,44
	Визит 5	48	17,12	0,895	17,02	15,45	19,66
Тропонин, нг/мл	Визит 1	50	0,13	0,041	0,15	0,06	0,25
	Визит 5	48	0,10	0,030	0,09	0,03	0,15

Результаты исследования эффективности и переносимости препарата Тиворель® в комплексном лечении пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией

Продолжение. Начало на стр. 50.

с помощью методов описательной статистики представлен в таблицах 2 и 3.

В результате проведенного статистического анализа полученных данных выявлены значимые изменения кардиоспецифических биомаркеров в обеих группах. Повышенный уровень сердечных тропонинов отражает повреждение кардиомиоцитов, которое при ОКС без подъема сегмента ST может быть связано с дистальной эмболизацией тромбоцитарными тромбами, образующимися в области разрыва или эрозии бляшки.

У больных основной группы содержание тропонина в крови составляло $0,15 \pm 0,02$ нг/мл, в контрольной – $0,13 \pm 0,05$ нг/мл. Увеличение уровня тропонина сопровождалось клиническими проявлениями ишемии миокарда (боль в груди, изменения на ЭКГ и появление асинергии стенки сердца). У большинства пациентов, как в основной, так и в контрольной группе, через 48–72 ч уровень тропонина нормализовался и составил $0,08 \pm 0,02$ и $0,1 \pm 0,03$ нг/мл соответственно.

Анализ эффективности по степени выраженности субъективных жалоб больных, характерных для ОКС

В ходе исследования отмечен ряд позитивных общеклинических сдвигов, а также наблюдалось значимое уменьшение выраженности субъективных жалоб участников начиная со второго визита в обеих группах пациентов. В основной группе наблюдения быстрее происходило обратное развитие болевого синдрома, чем в контрольной. Так, в первые 12 ч с момента возникновения интенсивного болевого синдрома достоверной разницы в его выраженности между группами не наблюдалось. На 3-й день лечения в сравнении с 1-м днем в обеих группах интенсивность болевого синдрома значительно уменьшилась. С 7-го дня терапии степень болевого синдрома начала более выражено снижаться в основной группе в сравнении с контрольной группой. К окончанию срока наблюдения эта тенденция сохранилась. Уменьшение интенсивности и снижение частоты ангинозных болей сопровождались уменьшением потребности больных основной группы в нитратах. Опрос пациентов в ходе исследования показал, что введение препарата

Тиворель® с первых дней развития ОКС положительно влияет на выраженность субъективных жалоб больных. У пациентов основной группы к 10-м суткам отмечалось значительное снижение степени выраженности таких субъективных ощущений, как чувство страха, внутреннее беспокойство, слабость, боль в области сердца или в других участках грудной клетки, ощущение нехватки воздуха. Применение препарата Тиворель® на фоне традиционной терапии ОКС без подъема сегмента ST оказало положительное влияние в комплексной терапии на основные клинические показатели.

Изменение ЭхоКГ-показателей у больных ОКС без подъема сегмента ST на фоне разных вариантов лечения

До поступления в стационар и через 10 дней с момента госпитализации при стабилизации состояния проводили ЭхоКГ. Определяли следующие параметры: конечные диастолический и систолический объемы и размеры ЛЖ (КДО и КСО; КДР и КСР), ФВ, ударный объем ЛЖ, оценивали диастолическую функцию ЛЖ. Согласно данным ЭхоКГ обе группы были исходно сопоставимы по всем изучаемым показателям, характеризующим как систолическую, так и диастолическую функции ЛЖ. В динамике наблюдения не выявлено существенных изменений величины полости ЛЖ (оценивали КДИ) в обеих группах. В то же время в основной группе в отличие от группы контроля отмечалось достоверное повышение ФВ ЛЖ уже через 7 суток лечения. При оценке результатов динамического исследования ЭхоКГ в основной группе на фоне стандартной терапии установлено, что раннее назначение препарата Тиворель® положительно влияет на гемодинамику, уменьшая дилатацию полости ЛЖ, что приводит к снижению КСО ЛЖ на 10-е сутки наблюдения. В то же время в контрольной группе отмечалась тенденция к повышению КДИ на 7-е и 10-е сутки ОИМ. ФВ ЛЖ увеличивается у больных обеих групп, но ее прирост на 10-е сутки ОИМ более значителен в основной группе: 9,3 и 6,1% соответственно. Представленные ЭхоКГ-данные позволяют заключить, что применение препарата Тиворель® в составе базисной стандартной терапии достоверно и эффективно влияет на ремоделирование ЛЖ при ОКС без подъема сегмента ST.

Оценка общей эффективности лечения исследуемым и референтным препаратами

Оценка общей эффективности препаратов была проведена с помощью интегральной переменной, которая включала стабилизацию состояния пациента, наличие осложнений, случаев повторного ИМ и внезапной смерти. У больных основной группы был зарегистрирован один Q-образующий ИМ и один ИМ без зубца Q в контрольной группе. Причины развития ИМ прямо не зависели от лечения и были связаны с длительностью и интенсивностью болевого синдрома до начала терапии и несоблюдением пациентами предписанного им ограничения двигательного режима. В обоих случаях ИМ протекал без осложнений и развился в первые 12 ч с момента поступления в стационар. В общем числе наблюдений (95) 2 случая ИМ составили 2,1%, по отношению к 47 больным основной группы – 2,1% и к 48 больным контрольной группы – 2,0%. Ни в одной из групп летальных исходов по причине ОКС не зарегистрировано.

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что по эффективности лечения группы статистически значимо отличались.

Таким образом, применение препарата Тиворель® в основной группе пациентов, помимо достоверно более ранней стабилизации симптоматики ОКС, позволяло достичь достоверного снижения ранней постинфарктной стенокардии и жизнеугрожающей желудочковой тахикардии (фибрилляция желудочков/желудочковая тахикардия).

Оценка превышающей эффективности

Вывод о превышающей эффективности лечения с применением исследуемого препарата Тиворель® сделан с учетом доверительных интервалов (ДИ). Так как главная переменная эффективности – дихотомическая, то была вычислена разность долей положительных результатов в группах, оценены границы 95% ДИ для этой разности и выполнено сравнение нижней границы 95% ДИ с границей зоны превышающей эффективности (0%). Результаты вычислений приведены в таблице 4.

Таким образом, в связи с тем, что нижняя граница 95% ДИ для разности долей больше границы зоны превышающей эффективности (0%), можно сделать вывод, что комплексная терапия ОКС с применением исследуемого препарата Тиворель® (ООО «Юрия-Фарм») превосходит по эффективности стандартную терапию.

Анализ переносимости

Больные хорошо переносили внутривенное введение препарата Тиворель®. Лечение с применением исследуемого препарата в составе базисной терапии не оказало отрицательного влияния на количественные биохимические маркеры периферической крови, характеризующие состояние печени, углеводного, липидного и азотистого обмена. Разница показателей у пациентов основной и контрольной групп на всех этапах исследования была статистически незначимой. За время исследования показатели гемодинамики пациентов основной и контрольной группы были стабильными. Согласно полученным результатам ЧСС, систолическое и диастолическое АД у пациентов основной и контрольной групп существенно не отличались. У всех пациентов как основной, так и контрольной групп переносимость препарата оценена как хорошая. Ни у одного из пациентов не отмечались побочные явления, как местного, так и общего характера, развитие которых можно было бы связать с применением исследуемого препарата Тиворель®.

Выводы

1. Применение исследуемого препарата Тиворель® производства ООО «Юрия-Фарм» дополнительно к базисной терапии способствует оптимизации ведения больных ОКС без подъема сегмента ST. При комплексном лечении с применением препарата Тиворель® наблюдается более быстрый регресс клинических проявлений ОКС.

2. Использование в терапии ОКС без подъема сегмента ST препарата Тиворель® стабилизирует состояние больных и снижает частоту развития осложнений.

3. Препарат Тиворель® хорошо переносится пациентами, не вызывает серьезных побочных реакций и не оказывает отрицательного влияния на показатели лабораторных исследований крови и мочи.

4. Терапия с применением препарата Тиворель® по критерию общей эффективности превосходит стандартную терапию в лечении больных с ОКС без подъема сегмента ST.

Список литературы находится в редакции.



ТІВОРЕЛЬ®



ДОНАТОР ОКСИДУ АЗОТУ 3 ПОСИЛЕНОЮ КОМПЛЕКСНОЮ ДІЄЮ НА ПАТОГЕНЕЗ ІХС:*

- Пов'язана з атеросклеротичною бляшкою обструкція епікардіальних артерій
- Локальний або дифузний спазм нормальних або уражених бляшкою артерій
- Мікросудинна (ендотеліальна) дисфункція
- Дисфункція лівого шлуночка в зв'язку з перенесеним некрозом міокарда і/або гібернацією.





Новости Конгресса Европейской противоревматической лиги EULAR'2016 в Лондоне (8-11 июня 2016 года)

Первый конгресс EULAR состоялся в 2000 году в Ницце, и с тех пор этот научный форум проходит ежегодно, являясь наиболее значительным событием в календаре мировой ревматологии. Эти традиционные встречи ревматологов предоставляют уникальную возможность для обмена научной и клинической информацией, улучшают взаимодействие между пациентами, врачами, учеными и работниками системы здравоохранения. Интерес к EULAR подтверждается чрезвычайно быстро растущим количеством участников и поданных тезисов. Это отчасти отражает повышенный интерес к заболеваниям опорно-двигательного аппарата, рост частоты которых наблюдается во всех странах мира.

Целью конгрессов EULAR является обеспечение на высоком уровне условий для научного, образовательного и социального обмена между специалистами, занимающимися ревматологией, для поддержания прочных связей с пациентскими организациями и достижения прогресса в клиническом лечении лиц с ревматическими заболеваниями.

Традиционно конгрессы EULAR проходят в мае-июне в одной из столиц Европы. За последние 3 года Европейские конгрессы ревматологов принимали Париж, Мадрид, Рим. В этом году Конгресс EULAR состоялся в столице Великобритании — Лондоне — с 8 по 11 июня 2016 года.

На Конгрессе EULAR'2016 был вновь представлен для обсуждения широкий круг вопросов, включая клинические инновации и достижения фундаментальной науки. Центральными направлениями работы конгресса были стендовые доклады и стендовые туры с организацией интерактивных обсуждений между участниками. Предполагается, что встреча в Лондоне будет способствовать дальнейшему укреплению репутации конгрессов EULAR как самого инновационного и информативного места для проведения клинических исследований для практикующего врача. А эlegantность столицы Великобритании с ее архитектурными памятниками, галереями, театрами и атмосферой обеспечила отличный фон для клинических обменов, международных коллабораций и налаживания дружеских отношений.

В этом году в рамках конгресса было представлено более 4 тыс. тезисов участников из более чем 90 стран мира. Из них 56% были приняты для представления и еще 27% — для публикации. 314 представленных тезисов были приняты в качестве устных выступлений; организовано более 200 сессий и стендовые туры с 350 докладчиками. 10 сессий были посвящены проблемам пациентских организаций и в целом работе с пациентами, 11 сессий — социальным проблемам в ревматологии, 13 сессий было проведено для организаторов здравоохранения и младших специалистов, кроме того, состоялись 5 заседаний общественной организации PARE (People with Arthritis / Rheumatism in Europe). Научная программа включала также WIN- и HOT-сессии, сфокусировав внимание на различных аспектах современного развития клинической науки (WIN-session) и новейших достижениях в ежедневной практике ревматологов (HOT-session). Организовано также 32 научных сателлитных симпозиума, которые поддержали фармацевтические компании.

На церемонии открытия Конгресса Президент EULAR профессор Gerd R. Burmester (Германия) наградил исследователей за новейшие разработки и инновации в ревматологии. Награды EULAR получили лучшие экспериментальные работы и клинические исследования.

• **Gulsah Akdemir (Нидерланды)** — 5-летняя оценка лечения пациентов с ревматоидным артритом (РА) и недифференцированным артритом на основании шкалы активности (DAS) продемонстрировала одинаковые результаты в достижении ремиссии (старт терапии

с метотрексата и высокой дозы глюкокортикоидов (ГК) с последующим снижением) — в среднем в течение 4 мес пациенты достигли DAS 1,6; а пациенты с недифференцированным артритом достигали ремиссии со свободой от заболевания.

• **Xenofon Baraliakos (Германия)** — обнаружил (путем проведения магнитно-резонансной томографии — МРТ и костной биопсии), что жировые и воспалительные клетки обуславливают и формируют жировую инфильтрацию и повреждение кости, а также симптомы отека костного мозга (согласно данным МРТ) у больных с давним анкилозирующим спондилитом (АС).

• **Lindsay Megan Belvedere (Канада)** — продемонстрировала, что внедрение стратегии ранней диагностики и лечения пациентов с гигантоклеточным артериитом привело к значительному снижению смертности от этого заболевания в Канаде в 2005-2014 гг. по сравнению с 1997-2004 гг. Смертность в течение 1997-2004 гг. составляла 373,7 случая на 1000 человеко-лет, в 2005-2015 гг. — 87,5 случая на 1000 человеко-лет.

• **Raquel Campanilho-Marques (Португалия)** — получила награду за крупнейшее исследование по изучению эффективности и безопасности ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) α в лечении большой когорты пациентов с ювенильным дерматомиозитом (66 пациентов). Средняя продолжительность лечения — 2,76 года; было зафиксировано значительное улучшение состояния кожи и мышц.

• **Uta Kiltz (Германия)** — получила награду за валидацию и оценку достоверности индекса здоровья ASAS как надежного и воспроизводимого показателя оценки тяжести спондилоартрита (СпА). 17 вопросов анкеты здоровья были разработаны для измерения функционирования и здоровья больных с СпА с целью более четкого определения воздействия болезни у этих пациентов. Оценку прошли 1548 больных с СпА в 33 центрах в 23 странах.

• **Athimalaipet Ramanan (Великобритания)** — награжден за представленные доказательства превосходства комбинации адалимумаб + метотрексат по сравнению с монотерапией метотрексатом при лечении ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), ассоциированного с увеитом. Исследование было прекращено досрочно, после того как в ходе промежуточного анализа было продемонстрировано 75% снижение риска неудач на фоне применения адалимумаба с метотрексатом по сравнению с монотерапией метотрексатом.

• **Sungsin Jo (Южная Корея)** — получил награду за серию работ, в которых показано, что блокирование ИЛ-23 уменьшает эндоплазматический стресс, активность остеобластов и экспрессию ИЛ-23 на человеческих остеобластах у пациентов с АС. Цель проведенного исследования — предотвратить прогрессирование костных анкилозов при АС путем влияния на функцию остеобластов. Активность остеобластов и экспрессия фактора транскрипции (RUNX2), связанного с дифференцировкой остеобластов, были значительно снижены с помощью блокаторов ИЛ-23, но не ингибиторов ФНО α .

• **Amity Roberts (Великобритания)** — награжден за изучение однонуклеотидного полиморфизма ИЛ-23R, что может влиять на количество клеток Th1 и, таким образом, воздействовать на восприимчивость к АС. Этот полиморфизм был обнаружен в области между IL23R и IL12RB2. Лица с «аллелью риска» для АС имели большее количество ИФ γ -секретирующих Th1, чем здоровые.

• **Michal Rudnik (Швейцария)** — установил, что моноциты периферической крови у пациентов с системным склерозом и миокардиальным фиброзом способны вызывать дифференциацию миофибробластного фенотипа и достигать активации клеток через различную экспрессию микроРНК. Целью исследования было выяснить роль специфических микроРНК как регуляторов функции иммунных клеток в патофизиологии вовлечения сердца у пациентов с системным склерозом.

• **Grant Schuler (США)** — описал, каким образом микроРНК регулируют ИЛ-10-индуцированную экспрессию CD163 человеческих макрофагов при системном варианте ЮИА. Ученый показал, что CD163 (hemoglobin scavenger receptor) служит в качестве маркера активированных моноцитов и макрофагов у детей с активным системным ЮИА и характеризует появление синдрома активации макрофагов.

• **Martijn van den Bosch (Нидерланды)** — продемонстрировал роль белка WISP1, который активируется каноническим путем Wnt, в развитии патологических симптомов при остеоартрите (ОА).

• **Matteo Vecellio (Великобритания)** — награжден за идентификацию однонуклеотидного полиморфизма (SNP, rs4265380) гена RUNX3, который имеет специфический эффект на транскрипционную регуляцию моноцитов, потенциально определяющих терапевтические мишени для лекарственных воздействий при АС.

Однако Конгресс в Лондоне запомнится, скорее всего, презентацией рекомендаций, которые либо обновлены, либо впервые увидели свет. Итак, на Конгрессе EULAR'2016 были представлены:

- классификационные критерии артралгий, клинически подозреваемых как РА;
- обновленные рекомендации EULAR (2016) по ведению пациентов с ранними артритами;
- обновленные рекомендации EULAR (2016) по лечению РА синтетическими и биологическими болезнью-модифицирующими препаратами;
- обновленные рекомендации ASAS/EULAR по ведению пациентов с аксиальным СпА;
- обновленные рекомендации EULAR (2008) по ведению пациентов с фибромиалгией;
- обновленные рекомендаций EULAR (2008) по ведению пациентов с болезнью Бехчета;
- рекомендации EULAR/ERA-EDTA по ведению пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами (AAB);
- рекомендации EULAR/EFORT по профилактике и лечению остеопоротических переломов у лиц старше 50 лет;
- рекомендации EULAR по ведению паци-



И.Ю. Головач

ентов с кардиоваскулярным риском при РА и других воспалительных артропатиях;

• рекомендации EULAR по планированию семьи, репродуктивной помощи, гестации, родам и менопаузе у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом;

• рекомендации EULAR по лечению системного склероза;

• обновленные рекомендации EULAR по диагностике и лечению подагры;

• рекомендации EULAR по выбору противоревматических препаратов до беременности, во время беременности и грудного вскармливания.

Чрезвычайно важными с клинических позиций являются классификационные критерии артралгий, клинически подозреваемых как РА. На Конгрессе был представлен черновой вариант данных критериев. Как известно, РА развивается в несколько этапов, в том числе выделяют фазу артралгии без клинически явного артрита. Эта фаза не определена с точки зрения специфических симптомов и затрудняет соответствующее разграничение пациентов. Клинический опыт является ценным инструментом для выявления пациентов с артралгиями, подверженных риску развития РА. Целевая группа EULAR по созданию классификационных критериев артралгий, клинически подозреваемых как РА, включала 18 ревматологов, 2 пациентов, 3 специалистов в области медицины из разных стран Европы.

Первоначально было отобрано 55 симптомов, которые после статистического анализа оформлены в 16 важных дифференциальных признаков. Наличие именно этих признаков может указать, что артралгия является клинически значимой с позиций развития РА:

- недавнее начало (продолжительность артралгий <1 года);
- локализация симптомов в пястно-фаланговых суставах;
- локализация симптомов в плюсне-фаланговых суставах;
- локализация симптомов в нескольких группах мелких суставов;
- симметричность симптомов;
- 4-10 суставов с симптомами;
- утренняя скованность длительностью ≥ 60 мин;
- наибольшая выраженность симптомов в утреннее время суток;
- улучшение симптомов на протяжении дня;
- увеличение количества болезненных суставов с течением времени;
- наличие у пациента в анамнезе эпизодов набухших мелких суставов кистей рук;
- трудности при сжатии кисти в кулак;
- локальная болезненность при обследовании вовлеченных в процесс суставов;

- наличие родственников первой степени родства с РА;
- положительный тест сжатия пястно-фаланговых суставов;
- положительный тест сжатия плюсне-фаланговых суставов.

Позже были отобраны 7 основных критериев, на которых может базироваться клиническая и дифференциальная диагностика в случае возникновения артралгии без проявлений артрита (табл. 1). Данные симптомы со значительно большей частотой встречаются у пациентов с артралгией, клинически подозреваемой как РА. Чувствительность выделенных критериев (>90%): ≥3 критериев. Специфичность выделенных критериев (>90%): ≥4 критериев.

На Конгрессе также был озвучен первый вариант обновленных рекомендаций EULAR (2008) по ведению болезни Бехчета. Первые рекомендации по ведению и лечению таких пациентов были опубликованы в 2008 г. Необходимость обновления рекомендаций связана с накоплением новых данных о роли и эффективности ингибиторов ФНО в лечении болезни Бехчета. Если ранее они рекомендовались только пациентам с резистентным течением болезни, то согласно данным рекомендациям ингибиторы ФНО (инфликсимаб, этанерцепт) показаны как стартовое лечение в определенных клинических ситуациях. Установлено также место нового препарата апремиласта (Отезла) — селективного ингибитора фосфодиэстеразы; обсуждается роль и место ингибиторов ИЛ-1 и ИЛ-6, а также антикоагулянтов. Целевая группа планирует опубликовать обновленные рекомендации в журнале Annals of the Rheumatic Diseases до конца 2016 г.

Прозвучали также обновленные рекомендации по ведению ААВ. Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера), микроскопический полиангиит и эозинофильный гранулематоз (синдром Чарга-Стросс) традиционно относят к группе васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA, АНЦА). Распространенность этих васкулитов в мире оценивается в 46-184 случая на 1 млн населения. Предыдущие рекомендации в отношении васкулитов сосудов мелкого и среднего калибра были опубликованы в 2008 г. Как отметил доктор Макс Йейтс, представляя последние обновленные рекомендации, данное руководство разработано совместно с Европейской почечной ассоциацией и Европейской ассоциацией по диализу и трансплантации (ERA-EDTA). Основой для пересмотра стали последние достижения в ведении таких пациентов: за последние 5 лет было опубликовано 1691 исследование, посвященное проблеме ААВ, а также обнадеживающие положительные результаты исследований ритуксимаба.

В 15 новых рекомендаций включены положения относительно ведения и наблюдения пациентов, обязательности проведения биопсии для подтверждения не только диагноза, но и рецидива болезни, использования ГК совместно с иммуносупрессивной терапией, рекомендации по индукции и поддержанию ремиссии, оценке сопутствующих заболеваний, информировании пациента о природе, преимуществах и рисках терапии.

1. Рекомендуется, чтобы ведение пациентов с ААВ проводилось в тесном сотрудничестве с экспертными центрами по лечению васкулитов.

2. Положительный результат биопсии однозначно подтверждает диагноз васкулита; рекомендуется проведение биопсии для установления диагноза и дальнейшей оценки у пациентов с подозрением на наличие рецидивирующего васкулита.

3. Для индукции ремиссии в случае нового органотрожающего поражения или жизнеугрожающего ААВ рекомендуется терапия с сочетанием ГК и циклофосфида либо ритуксимаба.

4. Для индукции ремиссии в случае орган-неугрожающего ААВ рекомендуется терапия с применением комбинации ГК и метотрексата либо микофенолата мофетил.

5. В случае рецидива с органотрожающим или жизнеугрожающим поражением рекомендуется терапия, как в случае нового заболевания, с комбинацией ГК и циклофосфида или ритуксимаба.

6. Вопрос о проведении плазмафереза следует рассматривать для пациентов с ААВ и уровнем сывороточного креатинина ≥500 ммоль/л (5,7 мг/дл) в случае быстро прогрессирующего гломерулонефрита при новом эпизоде заболевания или его рецидиве. Плазмаферез может также рассматриваться для лечения тяжелых форм диффузного геморрагического альвеолита.

7. Для поддержания ремиссии рекомендуется лечение с помощью комбинации низких доз ГК и либо азатиоприна, либо ритуксимаба, либо метотрексата или микофенолата мофетил.

8. Рекомендуется продолжение терапии, направленной на поддержание ремиссии при ААВ, не менее 24 мес после индукции стойкой ремиссии.

9. Для пациентов с ААВ, резистентных к индуктирующей ремиссию терапии, рекомендуется переход с циклофосфида на ритуксимаб или с ритуксимаба на циклофосфамид. Эти пациенты должны наблюдаться в тесном сотрудничестве со специалистами экспертных центров для дальнейшей оценки и подачи потенциальной заявки на участие в клинических испытаниях.

10. Решение об изменениях в лечении ААВ должно базироваться на структурированном клиническом обследовании, а не на определении АНЦА.

11. Рекомендуется исследование причин стойкой необъяснимой гематурии у пациентов, предварительно получавших циклофосфамид.

12. Поскольку после лечения ритуксимабом была отмечена гипоиммуноглобулинемия, рекомендуется тестирование с определением сывороточного уровня иммуноглобулина перед каждым курсом ритуксимаба у пациентов с рецидивирующей инфекцией.

13. Рекомендуется проведение периодической оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с ААВ.

14. Рекомендуется предоставлять пациентам с ААВ четкую понятную вербальную информацию о природе их болезни, вариантах лечения, побочных эффектах, а также о краткосрочных и долгосрочных прогнозах.

15. Рекомендуется после фазы индукции ремиссии оценить у пациентов с ААВ степень влияния сопутствующих заболеваний на течение васкулита. Пациентам должны быть даны четкие рекомендации относительно дополнительных методов обследования и лечения коморбидных состояний.

На рисунке 1 представлен алгоритм ведения васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ААВ).

На Конгрессе EULAR также были представлены новые рекомендации, посвященные особенностям применения противоревматических препаратов в период беременности и лактации. Ранее несколькими организациями были также пересмотрены и приняты рекомендации по лечению аутоиммунных заболеваний у женщин репродуктивного возраста. У пациенток с ревматическими заболеваниями наблюдается повышенный риск осложненного течения беременности, что необходимо разяснять перед планированием рождения ребенка. Ведение такой беременности требует тесного сотрудничества специалистов из разных областей медицины для дифференциальной диагностики физиологических и патологических изменений в организме женщины и подбора адекватного лечения. Стабильное течение и оптимальный контроль заболевания у беременных преимущественно достигаются при низкой активности патологии в течение 6 мес до момента зачатия. Именно в этот период рекомендуется тщательное дообследование пациентки; следует обращать особое внимание на поражение почек, сердечно-сосудистой, дыхательной системы, щитовидной железы, что может быть обусловлено как коморбидными состояниями, так и системными проявлениями ревматических заболеваний, и может негативно влиять на течение беременности. Терапия ревматических заболеваний, проводимая в том числе до наступления беременности, может потенциально влиять на фертильность. Такие препараты, как ГК, колхицин, азатиоприн, микофенолата мофетил, лефлуномид,

ингибиторы ФНО или блокатор CD20 ритуксимаб, не вызывают нарушения гаметогенеза, а метотрексат может обуславливать олигоспермию у мужчин в период приема. В последнее время появились данные о том, что длительное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) негативно влияет на фертильность, уменьшая количество овуляций.

Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration – FDA) определило разделение основных лекарственных средств на 5 категорий для условного обозначения риска развития тератогенного эффекта (табл. 2). В идеале метотрексат, циклофосфамид и микофенолата мофетил следует отменить у женщин и мужчин по крайней мере за 3-6 мес до зачатия и заменить на более безопасную базисную терапию. Плод наиболее уязвим к воздействию тератогенных факторов в период органогенеза (15-60 дней после зачатия), когда могут развиваться анатомические дефекты органов, несовместимые с дальнейшей жизнедеятельностью. Примерно с 11-й недели беременности плод становится более резистентным к действию токсичных веществ, поэтому неблагоприятные эффекты лекарственных средств ассоциируются в большей степени с функциональными нарушениями и задержкой внутриутробного развития. Из всего перечня противоревматических препаратов наименьшее тератогенное влияние оказывают ГК, гидроксихлорохин, азатиоприн, сульфасалазин, внутривенный иммуноглобулин и колхицин. Эти препараты не следует отменять из соображений повышения вероятности зачатия, поскольку они могут быть эффективными для предотвращения обострения болезни в период беременности. В случае неэффективности азатиоприна как альтернативного терапевтического средства можно рассматривать вопрос о назначении циклоспорина или такролимуса — именно эти препараты можно применять без существенного риска для плода.

Безусловно, центральным предметом обсуждения в рамках Конгресса был РА, которому было посвящено, пожалуй, наибольшее количество секций и заседаний. Но главным событием

Таблица 1. Частота встречаемости 7 основных симптомов у пациентов с клинически подозреваемой и клинически не подозреваемой как РА артралгией			
Симптомы	Пациенты без клинически подозреваемой как РА артралгии, %	Пациенты с клинически подозреваемой как РА артралгией, %	Отношение шансов
Недавнее начало суставного синдрома (<1 года)	45	82	8,8
Локализация симптомов в пястно-фаланговых суставах	55	87	1,5
Утренняя скованность длительностью ≥60 мин	10	51	7,3
Наибольшая выраженность симптомов в утреннее время суток	22	74	8,7
Трудности при сжатии кисти в кулак	10	34	1,9
Наличие родственников первой степени родства с РА	6	21	6,7
Положительный тест сжатия пястно-фаланговых суставов	15	61	14,5

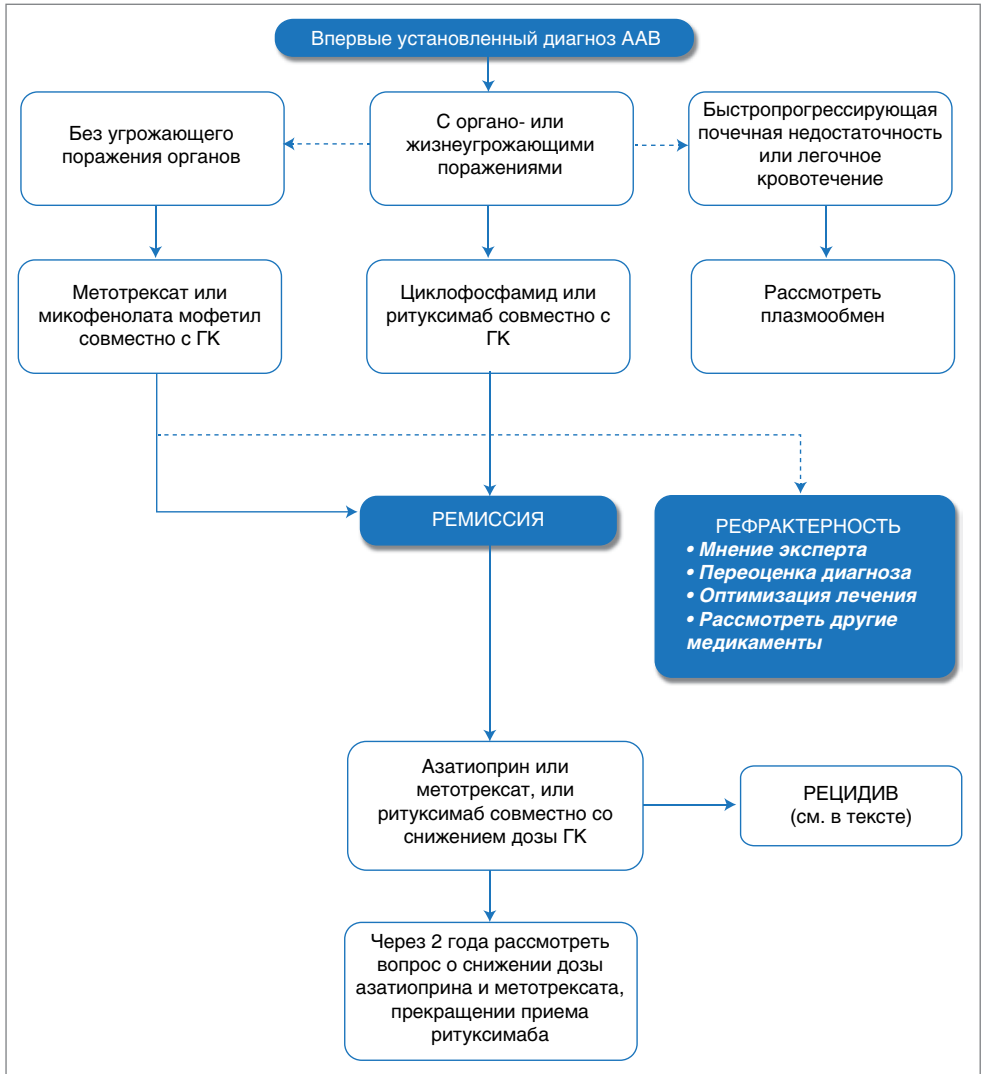


Рис. 1. Алгоритм ведения васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. Пунктирные линии – альтернативные пути

Продолжение на стр. 56.

Новости Конгресса Европейской противоревматической
лиги EULAR'2016 в Лондоне (8-11 июня 2016 года)

Продолжение. Начало на стр. 54.

стало представление обновленных рекомендаций EULAR (2016) по лечению РА синтетическими и биологическими препаратами болезнь-модифицирующей терапии. Последние обновления 2013 г. заканчивались словами: «мы будем внимательно следить за развитием событий в этой области и ожидать, что еще одно обновление может потребоваться уже через 2-3 года». Прошло 3 года, и научному миру представлено новое обновление рекомендаций. Презентуя эти обновления, профессор Джозеф Смоллен (Австрия) отметил, что по сравнению с предыдущими руководствами в данном обновлении представлены более четкие рекомендации по использованию ГК; подчеркивается, что биологические болезнь-модифицирующие препараты (bDMARDs) в обязательном порядке следует сочетать с традиционными синтетическими болезнь-модифицирующими препаратами (csDMARDs), прежде всего с метотрексатом, а не в качестве монотерапии; тактика лечения унифицирована для всех пациентов: с различной длительностью заболевания, леченными и не леченными csDMARDs и bDMARDs; указано, что для стратификации рисков и групп пациентов необходимо использовать прогностические факторы. В целевую группу по разработке рекомендаций вошли ревматологи со всего мира, специалисты в области здравоохранения, представители пациентских организаций. Рекомендации состоят из 4 принципов и 12 рекомендаций и определяют цели и подходы к лечению до достижения цели (treat-to-target).

1. Терапию DMARDs следует начать как можно раньше после постановки диагноза РА.

2. Лечение должно быть направлено на достижение цели – **стойкой** ремиссии или низкой активности заболевания у каждого пациента.

3. Мониторинг должен быть частым при активном заболевании (каждые 1-3 мес); при отсутствии каких-либо улучшений через 3 мес после начала лечения или если цель не была достигнута на 6-м месяце, терапия должна быть скорректирована.

4. Метотрексат должен быть частью **первой** лечебной стратегии у **пациентов с РА**. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях (tREACH, Care-RA) показано, что монотерапия метотрексатом в сочетании с ГК не менее эффективна, чем комбинация csDMARDs + ГК, но обладает лучшей безопасностью.

5. У **пациентов с противопоказаниями к метотрексату** (или ранней непереносимостью) сульфасалазин или лефлуномид следует рассматривать как часть первой стратегии лечения.

6. Вопрос о краткосрочном применении ГК должен быть рассмотрен при старте или изменении схем приема csDMARDs, при различных режимах, дозах и путях введения, но их дозы должны быть снижены настолько быстро, насколько это возможно клинически. Существует много стратегий лечения ГК, такие как назначение пероральной низкодозовой или среднечастотной терапии, единичной внутримышечной инъекции или единичного внутривенного введения; при последних двух подходах, как правило, назначают более низкие суммарные дозы.

7. Если цель лечения не достигается при использовании первой стратегии терапии csDMARD, в отсутствие негативных прогностических факторов, должны быть рассмотрены другие csDMARDs.

8. Если цель лечения не достигается при применении первой стратегии терапии csDMARD, при наличии плохих прогностических факторов следует рассматривать вопрос о добавлении bDMARD или таргетных синтетических DMARD – tsDMARD (A); настоящей практикой рекомендуется начало терапии bDMARD.

9. bDMARDs и tsDMARDs **должны комбинироваться с csDMARD**; у пациентов, которые не могут использовать csDMARDs как компонент терапии, **ингибиторы ИЛ-6 и tsDMARD** могут иметь некоторые преимущества по сравнению с другими bDMARDs. В отличие от доступных для обновления данных 2013 г. база данных в отношении тофацитиниба была расширена за счет долгосрочных исследований, которые не выявили новые проблемы безопасности. Также была завершена III фаза испытания другого ингибитора Янус-киназы (JAK) – барицитиниба, который продемонстрировал значительную эффективность (также по сравнению с ингибиторами ФНО) без выявления новых проблем безопасности.

10. В случае неэффективности терапии bDMARD или tsDMARD может быть рассмотрен вопрос о назначении лечения с использованием других bDMARD или tsDMARD; если терапия одним ингибитором ФНО претерпела неудачу, пациенты могут получить **еще один из ингибиторов ФНО** или **агент** с другим механизмом действия.

11. Если пациент находится в состоянии постоянной ремиссии после снижения дозы/

отмены ГК, можно рассмотреть вопрос о снижении дозы bDMARDs, особенно в случае лечения в сочетании с csDMARDs.

12. Если пациент находится в состоянии постоянной ремиссии, можно рассмотреть вопрос о снижении дозы.

Большое внимание на Конгрессе также было уделено базисным болезнь-модифицирующим препаратам (DMARDs), прежде всего метотрексату, который сегодня рассматривается как «якорный» препарат в лечении РА и воспалительных артропатий. Метотрексат занимает ведущее место в лечебных стратегиях у пациентов с РА. И хотя точный механизм действия метотрексата окончательно не выяснен, клинические преимущества препарата четко определены; его место четко установлено в рекомендациях EULAR и ACR как «якоря» для лечения РА. Метотрексат является частью первой стратегии у пациентов с РА. Препарат подтвердил свои преимущества при комбинировании с биологическими болезнь-модифицирующими препаратами (bDMARDs), демонстрируя клинические и рентгенографические улучшения, кроме того, известно несколько механизмов синергетического влияния метотрексата на кинетику биологических препаратов. Многие исследователи акцентировали внимание на необходимости достижения и применения максимально эффективной дозы метотрексата для получения клинических и рентгенологических преимуществ. Так, старт приема метотрексата с дозы 25 мг/нед или быстрая эскалация дозы по 5 мг/мес до 25-30 мг/нед ассоциируются с более высоким клиническим ответом в сравнении с применением доз 5-15 мг/нед или медленной эскалацией. Также в нескольких исследованиях было продемонстрировано, что только 37% пациентов, получавших метотрексат в дозе >15 мг/нед, требовали перевода на биологическую терапию (рис. 2). Таким образом, использование низких доз метотрексата не обеспечивает клинических преимуществ, увеличивает период достижения ремиссии, а также создает условия для раннего перевода пациентов на биологическую терапию.

Отмечено также, что применение парентерального метотрексата способствует уменьшению количества побочных эффектов, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), улучшает биоусвоение и имеет лучший фармакокинетический профиль. Предложено переключение на парентеральный (подкожный) метотрексат в случае недостаточной эффективности пероральной формы или же при невозможности достижения оптимальной дозы препарата 25 мг/нед.

В докладе Джейми Серганта (Великобритания) была предложена модель ответа пациентов с РА на лечение метотрексатом, а также определены факторы, определяющие

недостаточный ответ на лечение. Критериями хорошего ответа считалось достижение DAS28 на 6-м месяце лечения $\leq 3,2$ и снижение DAS28 по сравнению с исходным к 6-му месяцу терапии более, чем 1,2. Среди многочисленных негативных факторов (изначально было выделено 12), определяющих ответ на лечение метотрексатом, выделены наиболее значимые: индекс массы тела, курение, изначально высокая активность болезни по DAS и депрессия/сниженное настроение.

Профессор **Бернар Комбе (Франция)** представил обновленные рекомендации EULAR по ведению ранних артритов. В их создании принимали участие 20 ревматологов из 12 европейских стран, пациенты и организаторы здравоохранения. Предыдущие рекомендации были представлены в 2007 г. В обновленных рекомендациях предложено 4 общих принципа и 10 подходов к ведению пациентов с ранними артритами. Основополагающими принципами являются следующие.

А. Контроль раннего артрита должен быть направлен на улучшение наблюдения (ухода) и базироваться на принятии совместного решения пациентом и ревматологом.

В. Ревматолог является тем специалистом, который должен оказать первичную медицинскую помощь пациентам с ранним артритом.

С. Окончательный диагноз у пациентов с ранним артритом должен быть установлен только после тщательного сбора анамнеза и клинического обследования, также необходимо подтверждение лабораторными данными и результатами дополнительных исследований.

Представлены следующие рекомендации.

1. Пациенты с артритом (припухлость суставов, ассоциированная с болью или скованностью) в течение 6 нед от начала симптомов должны быть обследованы ревматологом.

2. Клиническое обследование является методом выбора для установления диагноза артрита, что может быть подтверждено также с помощью ультрасонографического метода.

3. Если определенный диагноз не может быть установлен, и пациент имеет ранний недифференцированный артрит, при принятии управленческих решений следует учитывать факторы риска для развития стойкого и/или эрозивного заболевания, в том числе количество припухших суставов, реакенты острой фазы, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, данные визуализации.

4. Пациенты с риском развития постоянного артрита должны получать DMARDs так рано, насколько это возможно (в идеале в течение 3 мес), даже если они не соответствуют в полной мере классификационным критериям для воспалительных ревматических заболеваний.

5. Среди DMARDs метотрексат следует рассматривать в качестве стартового («якорного») препарата и, при отсутствии противопоказаний, – как часть первой лечебной стратегии у пациентов с риском развития постоянного заболевания.

6. НПВП являются эффективными симптоматическими средствами, но они должны

Таблица 2. Классификация ACR лекарственных средств по тератогенности		
Категория	Объяснение	Препарат
A	Адекватные и должным образом контролируемые исследования не продемонстрировали риска для плода в I триместре беременности, нет данных о риске во II и III триместре	
B	Исследования на животных не показали риска для плода; нет адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных	Сульфасалазин, ГК (преднизолон), этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб
C	В исследованиях на животных продемонстрировано неблагоприятное воздействие на плод; нет адекватных должным образом контролируемых исследований с участием людей, однако потенциальная польза оправдывает применение препарата у беременных, несмотря на потенциальные риски	Соли золота, гидроксихлорохин, циклоспорин А, гепарин, ритуксимаб, абатацепт, белимумаб, тофацитиниб, НПВП
D	Имеются данные о риске для плода у людей на основе информации о побочных реакциях из научно-исследовательских работ, маркетингового опыта или исследований с участием людей, однако потенциальная польза может оправдывать применение препарата у беременных, несмотря на потенциальные риски	Азатиоприн, микофенолата мофетил, циклофосфамид
X	Исследования на животных или с участием людей продемонстрировали нарушения развития плода и/или имеются данные о риске для плода у людей на основе информации о побочных реакциях из научно-исследовательских работ или маркетингового опыта; риски применения препарата у беременных, очевидно, преобладают над потенциальной пользой	Метотрексат, лефлуномид, варфарин



Рис. 2. Дозы метотрексата перед переводом пациентов на биологическую терапию

использоваться в минимальной эффективной дозе в течение как можно более короткого периода после оценки желудочно-кишечного, сердечно-сосудистого и почечного рисков.

7. Системные ГК уменьшают боль, припухлость и структурную прогрессию, но ввиду кумулятивного эффекта их следует применять в самой низкой дозе, необходимой в качестве временного (менее 6 мес) дополнительного метода лечения. Вопрос о внутрисуставном введении ГК может быть рассмотрен для облегчения локальных симптомов воспаления.

8. Главной целью лечения с помощью DMARDs является достижение клинической ремиссии; регулярный мониторинг активности болезни, побочных эффектов и коморбидности должен направлять решения по выбору и изменениям в стратегии лечения для достижения этой цели.

9. Мониторинг активности болезни должен включать определение количества припухших и болезненных суставов, оценку пациентом и врачом общего состояния здоровья, скорости оседания эритроцитов и уровня С-реактивного белка (СРБ), как правило, путем применения комплексной оценки. Оценка активности артрита должна проводиться с интервалами 1 раз в 3 мес, пока цель лечения не будет достигнута.

10. Нефармакологические вмешательства, такие как динамические нагрузки и трудотерапия, могут быть рассмотрены как дополнение к медикаментозной терапии у пациентов с ранними артритом.

11. У пациентов с ранними артритом отказ от курения, уход за зубами, контроль массы тела, проведение вакцинации и контроль коморбидных состояний являются важной частью стратегии ведения таких больных.

12. Информирование пациента относительно болезни, ее проявлений (включая коморбидные состояния) и лечения является чрезвычайно важным. Образовательные программы, направленные на борьбу с болью, потерей трудоспособности, поддержание трудоспособности и социальной активности, могут быть использованы в качестве адъювантной терапии.

На рисунке 3 представлен алгоритм ведения пациентов с ранними артритом.

Большое внимание на Конгрессе также уделялось новым препаратам и подходам к лечению наиболее распространенных ревматических заболеваний. Так, большие надежды связаны с внедрением нового селективного ингибитора JAK1 филготиниба в терапии РА, который успешно завершил II фазу клинических испытаний. Это уже третий препарат (после тофацитиниба и барицитиниба) группы ингибиторов Янус-киназы, который успешно применяется и апробируется в лечении РА. Кроме того, проходят клинические испытания при терапии псориаза нового селективного ингибитора IL-17A — бимекизумаба и иксекизумаба, которые одобрены FDA в марте 2016 г. для лечения бляшечного псориаза. Отличные результаты продемонстрированы в ходе II фазы клинических испытаний моноклонального антитела против рецепторов интерферона I типа — анифролумаба, что представляет собой новый подход в терапии системной красной волчанки, особенно при экстракранальном поражении.

Чрезвычайно интересные данные были получены в исследовании PRAIRI — одна инфузия ритуксимаба (анти-CD20 антитела) может задержать начало развития РА на срок до одного года у лиц с высоким риском возникновения этого заболевания. Для участия в исследовании был отобран 81 пациент с артралгиями, позитивными тестами на ревматоидный фактор и оба цитруллинированных белка, повышенным уровнем СРБ и признаками субклинического синовита согласно данным ультразвукового исследования/MPT. 41 пациент получил однократную инфузию 1000 мг ритуксимаба и 40 пациентов — плацебо. Все участники получали 100 мг метилпреднизолона с целью предотвращения инфузионных реакций. Наблюдение за пациентами продолжалось 29 мес. За это время РА развился у 30 из 81 участника: у 16 пациентов (40%) в группе плацебо и у 14 пациентов (34%) в группе

ритуксимаба. Однако в группе плацебо РА возник в среднем через 11,5 мес; в группе ритуксимаба — через 24 мес ($p < 0,0001$). Авторы исследования полагают, что более длительная и полная блокада CD20 могла бы способствовать полному выздоровлению пациентов (Даниэль Герлаг, Великобритания).

На Конгрессе также были представлены новые совместные рекомендации EULAR/EFORT (European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology) по профилактике и лечению остеопоротических переломов (профессор Виллем Лемс, Великобритания). Предыдущие рекомендации были опубликованы в 2004 г. Цель данных рекомендаций — объединить усилия ревматологов и травматологов по ведению пациентов с остеопорозом, профилактике и лечению переломов. Экспертная группа состояла из 10 ортопедов-травматологов, 8 ревматологов, эпидемиолога, врача-статистика, врачей-исследователей. В результате было предложено 10 рекомендаций и последовательные шаги плана принятия решений в профилактике переломов у мужчин и женщин после 50 лет (рис. 4).

1. **Пре- и периоперационное ведение.** Перелом при остеопорозе должен контролироваться в контексте многопрофильной клинической системы, что гарантирует адекватную предоперационную оценку и подготовку пациентов, включая адекватную противобольную и инфузионную терапию и хирургию в течение 48 ч.

2. **Ортопедический и гериатрический уход и наблюдение.** Для улучшения последствий лечения, уменьшения длительности пребывания пациента в стационаре и смертности должен осуществляться совместный ортопедо-гериатрический менеджмент, особенно у лиц пожилого/старческого возраста с переломами шейки бедренной кости. Наиболее важными состояниями и осложнениями, требующими внимания, являются делирий, венозный тромбоз, артериальная гипертензия и нарушения питания.

3. **Лечение переломов.** Соответствующее лечение переломов у пожилых больных и у мультиморбидных пациентов с остеопорозом требует сбалансированных подходов в проведении оперативного и неоперативного лечения и выбора наиболее перспективного устройства фиксации.

4. **Организация ухода в постпереломном периоде.** Всем пациентам старше 50 лет и при перенесенных недавних переломах костей необходимо систематически проводить оценку риска последующих переломов.

5. **Оценка риска последующих переломов.** Следует осуществлять клиническую и инструментальную оценку переломов (FRAX, двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия, оценка риска падений, рентгенография позвоночника).

6. **Внедрение рекомендаций.** Внедрение системы местной ответственности — группы специалистов, что координирует вторичную профилактику переломов между такими специалистами, как хирург, ревматолог/эндокринолог, гериатр в случае ведения пожилых пациентов с переломами бедра и другими большими переломами.

7. **Реабилитация.** Соответствующие реабилитационные программы должны заключаться как в раннем начале (в послеоперационном периоде) физической тренировки и укрепления мышц, так и в долгосрочном обучении сохранению баланса и предотвращению падений.

8. **Обучение.** Пациенты должны быть проинформированы о последствиях заболевания, факторах риска переломов, последующем ведении и длительности терапии.

9. **Нефармакологическое лечение.** Нефармакологическая терапия является важной составляющей предотвращения переломов у пациентов высокого риска; она включает адекватное потребление кальция и витамина D, прекращение курения и ограничение злоупотребления алкоголем. Адекватное потребление кальция составляет 1000–1200 мг/сут, витамина D — 800 МЕ/сут.

10. **Фармакологическое лечение.** Фармакологическая терапия предпочтительно включает назначение лекарственных средств, которые

демонстрируют снижение риска вертебральных, невертебральных переломов и переломов бедренной кости, а также систематический мониторинг переносимости и приверженности к лечению.

Важным аспектом данных рекомендаций является их совместный характер, а также акцент на вторичной профилактике, то есть разработка подходов к ведению пациентов, которые уже перенесли остеопоротический перелом; при этом детально оговариваются проблемы общего ведения пациентов, к которому привлекаются узкие специалисты, прежде всего геронтологи, пери- и постоперационное ведение, реабилитационные программы, нефармакологическое и фармакологическое лечение.

Нестероидные противовоспалительные препараты являются одним из наиболее часто применяемых классов препаратов в мире. По различным оценкам, более 30 млн человек используют эти препараты ежедневно, и НПВП составляют 60% от всего рынка обезболивающих препаратов в США. Механизм действия НПВП включает ингибирование ферментов циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и/или ЦОГ-2. ЦОГ-1 катализирует продукцию простагландинов, обеспечивающих различные физиологические функции; одновременно ингибирование ЦОГ-1 приводит к повышенному риску развития желудочно-кишечных кровотечений и осложнений со стороны ЖКТ в целом. ЦОГ-2-селективные НПВП были разработаны

с целью минимизации негативных гастроинтестинальных эффектов, связанных с ЦОГ-блокадой. Однако, несмотря на потенциальные выгоды, применение ЦОГ-2-селективных НПВП, как предполагается, ассоциируется с более высоким риском развития сердечно-сосудистых событий.

На Конгрессе EULAR были сделаны основные акценты в связи с рациональным использованием НПВП. Во-первых, выбор препарата для долговременного контроля симптомов должен базироваться прежде всего на безопасности и во вторую очередь — на эффективности. Для безопасного применения НПВП необходим учет индивидуальных факторов риска. Кроме гастроинтестинального и кардиоваскулярного рисков, основной акцент в отношении безопасности необходимо делать на почечном риске.

В последнее десятилетие кардиоваскулярный риск, связанный с использованием НПВП, был всесторонне проанализирован. В ходе масштабных метаанализов установлено, что по сравнению с плацебо риск развития основных сердечно-сосудистых событий у пациентов увеличен на 33% на фоне приема ЦОГ-2-селективных НПВП или диклофенака. Кроме того, риск сердечной недостаточности повышается в 2 раза при применении как селективных, так и неселективных НПВП. Механизм кардиоваскулярной токсичности, связанный с приемом НПВП, обусловлен ингибированием

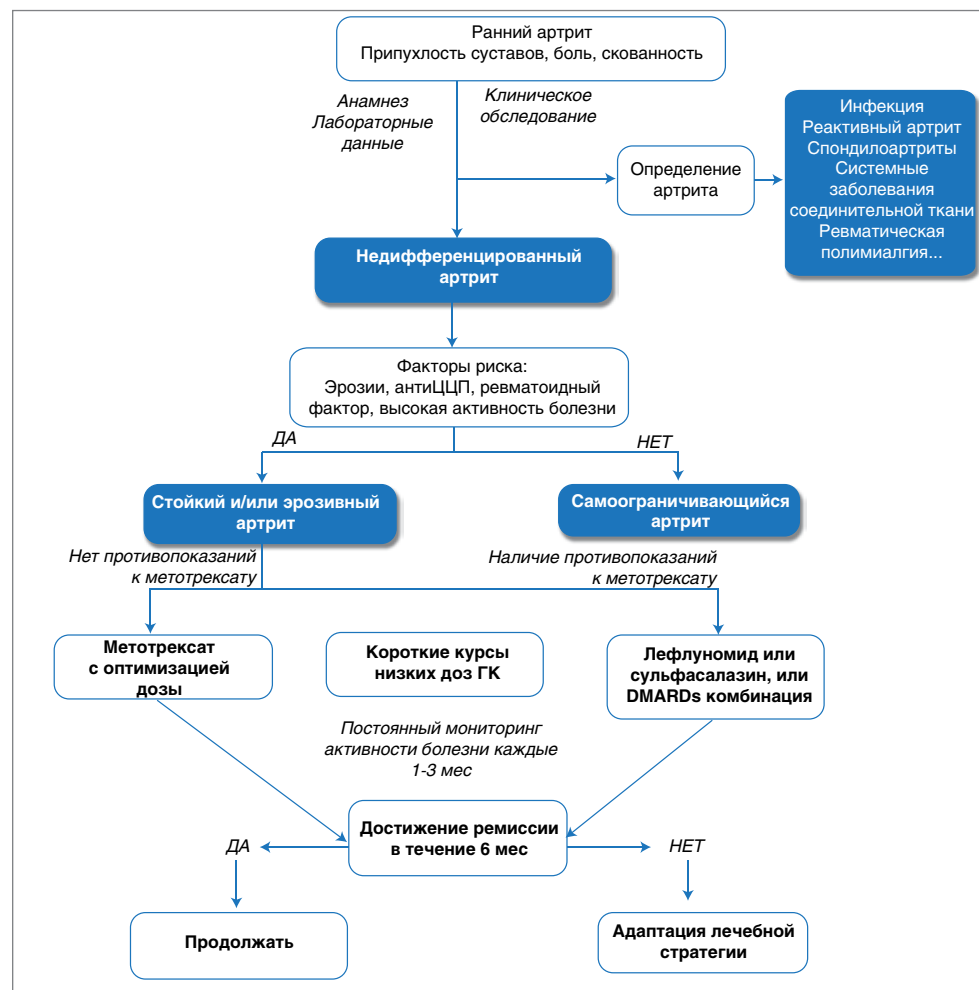


Рис. 3. Алгоритм ведения пациентов с ранними артритом

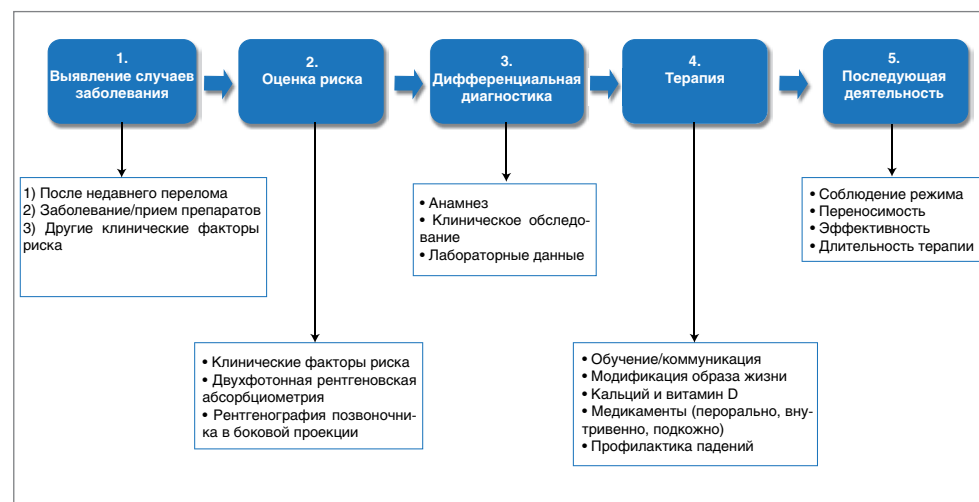


Рис. 4. Пять ступеней плана решений в профилактике переломов у мужчин и женщин после 50 лет

Продолжение на стр. 58.

Новости Конгресса Европейской противоревматической лиги EULAR'2016 в Лондоне (8-11 июня 2016 года)

Продолжение. Начало на стр. 54.

кардиопротекторного простагландина PGI₂, который генерируется с участием ЦОГ-2. Поэтому ЦОГ-2-селективные агенты характеризуются более выраженной кардиоваскулярной токсичностью по сравнению с неселективными препаратами. Наиболее часто негативные побочные эффекты при приеме НПВП отмечаются со стороны ЖКТ. Наиболее драматичными последствиями гастроинтестинальной токсичности НПВП являются образование пептических язв, желудочно-кишечное кровотечение и перфорация. Приблизительно у 25% пациентов, принимающих НПВП, развиваются пептические язвы. Однако риск возникновения гастроинтестинальных осложнений зависит от выбора НПВП. В метаанализах показано, что лечение такими препаратами, как целекоксиб и ибупрофен, ассоциируется с наименьшим риском развития пептических язв (относительный риск 1,5 и 1,8 соответственно), а такими препаратами, как пироксикам и кеторолак, — с наибольшим риском (7,4 и 11,5 соответственно).

Все неселективные НПВП тормозят агрегацию тромбоцитов путем ингибирования ЦОГ-1 и тромбоксана A₂ (ТХА₂). ЦОГ-2-селективные ингибиторы не влияют на образование ТХА₂ и, следовательно, имеют минимальные антиагрегационные эффекты, сводя к минимуму риск желудочно-кишечных осложнений. Согласно рекомендациям пациенты, нуждающиеся в постоянной терапии НПВП и имеющие высокий риск развития гастроинтестинальных осложнений, должны получать гастропротекторную терапию

(мизопростол, ингибитор протонной помпы), или же следует выбирать НПВП с наименьшим профилем токсичности или обладающий гастропротекторными свойствами (амтолметин гуацил).

Длительное применение НПВП может привести к серьезному поражению почек вследствие их прямого и опосредованного воздействия на орган. Использование НПВП может повышать артериальное давление (что делает антигипертензивные препараты менее эффективными), вызывать задержку жидкости и уменьшать функцию почек у пациентов с заболеванием почек. Установлено также, что пациенты, получающие НПВП, имеют в 3 раза больший риск развития острой почечной недостаточности, чем лица, не принимающие НПВП. Основными факторами риска развития острого повреждения почек являются анамнез сердечной недостаточности, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, количество госпитализаций/визитов к врачу в прошлом году. Использование НПВП у таких пациентов увеличивает риск развития острой почечной недостаточности в 5 раз. Риск повышается при одновременном использовании НПВП и диуретиков (ОР 11,6; 95% доверительный интервал от 4,2 до 32,2) и НПВП и блокаторов кальциевых каналов (ОР 7,8; 95% ДИ от 3,0 до 20,5). НПВП могут ослаблять действие других антигипертензивных средств и повышать уровень сывороточного креатинина и калия в сочетании с антагонистами альдостерона.

Установлено, что у пациентов с артериальной гипертензией, которые получали НПВП

в течение ≥90 дней (n=10589), на 32% повышался риск развития хронического заболевания почек. Прием более высоких доз препаратов ассоциируется с более высоким риском поражения почек. Поэтому контроль функции почек и уровня калия должен стать рутинным у пациентов, длительно принимающих НПВП.

Учитывая гастропротекторные свойства амтолметина гуацила, а также его кардиоваскулярную и почечную безопасность, положительное влияние на метаболизм хряща, препарат следует рассматривать как удачную альтернативу традиционным НПВП для длительного лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата, особенно у пациентов с сопутствующим поражением сердечно-сосудистой системы, почек и печени.

Еще одной центральной темой обсуждения в ходе Конгресса, безусловно, был ОА. Ряд исследователей в своих выступлениях сделали акцент на том, что многие клинические ревматологи воспринимают ОА как «более легкое» заболевание по сравнению с РА, уделяя при этом меньше внимания оценке прогрессирования и раннему назначению базисных болезнь-модифицирующих препаратов (глюкозамин сульфата, хондроитина сульфата, неомыляемых соединений авокадо/сои, гиалуроновой кислоты, диацереина). Одной из новинок было исследование по применению подкожного этанерцепта при ОА. Установлено, что этанерцепт уменьшает боль и структурные повреждения у пациентов с ОА, при условии, что заболевание является симптомным, имеются явные признаки воспаления и эрозивного повреждения (доктор Маргрит Клоппенбург, Нидерланды).

В исследование включили 90 пациентов с ОА, которые получали подкожно этанерцепт 50 мг/нед в течение 24 нед, а затем 25 мг/нед в течение 1 года, или плацебо. В течение 1 года были зафиксированы значительно более низкие показатели боли в группе этанерцепта по сравнению с группой плацебо (средняя разница 11,8 мм по визуальной аналоговой шкале, p=0,04). С точки зрения структурного повреждения, измеренного с помощью счета GUSS, были получены существенно лучшие результаты ремоделирования кости в течение 1 года в группе этанерцепта, чем в группе плацебо (p<0,05).

ОА является чрезвычайно гетерогенным заболеванием с множеством патогенетических путей, которые в конечном итоге приводят к возникновению боли, деструкции и функциональной недостаточности суставов. Двумя наиболее важными группами патогенетических факторов являются биомеханические (повышенные нагрузки на суставы) и системные — старение, хроническое низкоуровневое воспаление и генетическая предрасположенность. Эрозивный ОА связан с активацией системных факторов, при которых воспаление может играть ведущую роль. Поэтому назначение препаратов, ориентированных на блокирование различных элементов воспалительных иммунных реакций, может рассматриваться в качестве потенциального метода лечения.

Таким образом, Конгресс EULAR завершил свою работу, предоставив специалистам огромный объем новой информации, рекомендаций, исследований. В настоящее время ревматологи ожидают кропотливую работу по анализу полученной и опубликованной информации и внедрению новых данных, открытий и достижений в реальную клиническую практику.

Следующий Конгресс Европейской противоревматической лиги состоится в Мадриде 14-17 июня 2017 г.



Перший* неселективний НПЗП з гастропротекцією
для тривалої терапії остеоартриту і ревматоїдного артриту

НАЙЗИЛАТ

АМТОЛМЕТИН ГУАЦИЛ 600 МГ

Dr.Reddy's



Суглоби без болю, шлунок у спокої

Витяг з інструкції до медичного застосування

Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить амтолметину гуацилу 600 мг;
Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні лікарські засоби.
Код АТС M01A.
Клінічні характеристики.

Показання. Больовий та запальний синдром при захворюваннях опорно-рухового апарату: при остеоартриті, ревматоїдному артриті; при посттравматичному болю.

Протипоказання. Гіперчутливість до амтолметину, його метаболітів та/або до будь-якого зі складових препаратів, а також пацієнтам, у яких інші нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) провокували алергічні реакції та ін.

Побічні реакції. З боку травної системи: зазвичай гастропротекторним властивостям амтолметину гуацилу застосування препарату забезпечує мінімальний ризик проявів побічних реакцій у шлунково-кишковому тракті; рідко поширені – нудота, блювання, діарея, диспепсія та ін.

Передозування. Невідомі випадки передозування амтолметину, як і метод лікування в таких випадках. Спеціального антидоту не встановлено. У випадку передозування слід промити шлунок та провести симптоматичне лікування.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Безпека застосування амтолметину вагітним не вивчалася, тому протипоказано застосування препарату у період вагітності. Невідомо, чи екскретується метаболіти амтолметину гуацилу в грудне молоко, тому протипоказано застосування препарату жінкам у період годування груддю.

Діти. Протипоказано.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей, сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °C

Упаковка. По 10 таблеток у блистері. По 1 блистеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

РСН № UA/12159/01/01 від 11.05.12 № 345
16НАТ-05/02/2015-RX1

*За даними системи аптечного аудиту "Фармстандарт", що є аналітичним продуктом БАТ "Проксима Рісерч" від 11 травня 2012 – серпень 2013 р. у сегменті АТС M01A. Інформація про лікарські засоби, призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомитися з повною інформацією про лікарський засіб в інструкції з медичного застосування. За додатковою інформацією звертатися за адресою: Представництво в Україні «Др. Реддіс Лабораторіс Лімітед», Київ, Столице шосе, 103, БЦ "Європа", 11-й поверх, офіс 11 Б. Тел. +38(044)207-51-97. Виробник «Др. Реддіс Лабораторіс Лтд», Індія. www.drreddys.com

Перша імплантація штучного серця в Україні

13 липня в ДУ «Інститут серця МОЗ України» відбулася прес-конференція, присвячена ключовій події в історії вітчизняної кардіохірургії. Напередодні під керівництвом директора Інституту Б.М. Тодурова та спільно з німецьким професором К. Шмідтом вперше в нашій державі було імплантовано штучне серце 41-річному пацієнту з м. Харкова Павлу Дорошкю з діагнозом «дилатаційна кардіоміопатія».



Найважливіші організаційні моменти щодо проведення такого оперативного втручання на серці означив під час бесіди з журналістами генеральний директор ДУ «Інститут серця МОЗ України», член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Борис Михайлович Тодуров.

— Щороку у світі (переважно в США та у розвинених країнах Європи) виконується декілька десятків подібних операцій, і сьогодні кілька сотень осіб у світі живуть зі штучним серцем. Штучне серце використовують у хворих з термінальною стадією серцевої недостатності (СН) з метою підтримки кровообігу до того часу, доки з'явиться можливість пересадити донорський орган.



Під час конференції 13 липня

12 липня в нашому Інституті вперше в історії української медицини теж було успішно імплантовано механічне серце пацієнтові з вираженою стадією СН. Слід зазначити, що лікарська бригада, яка виконала цю операцію, 16 років тому здійснила першу в Україні трансплантацію серця.

Механічне серце, яке було імплантовано нашому пацієнту, ми отримали від всесвітньо відомої німецької компанії BerlinHeart. Цей пристрій здатний протягом тривалого часу підтримувати життя хворого. Єдине, що відрізняє такого пацієнта від здорової людини, — це дріт товщиною 5 мм, який виходить з черевної стінки і сполучається з блоком управління та акумулятором. Блок управління розташований у спеціальній сумці масою 4-5 кг, яку пацієнт змушений постійно носити на спині або на плечі.

Зрозуміло, що така операція є високовартісною (вартість пристрою становить близько 120 тис. євро), тому ми намагалися заручитися фінансовою підтримкою різних спонсорів, але найбільше нам допоміг благодійний фонд «Серце на долоні». Проведення цієї операції суттєво залежало і від ентузіазму фахівців нашої клініки, які пройшли теоретичну та практичну підготовку за кордоном (у Польщі й Німеччині). Підготовка до імплантації штучного серця є досить тривалою та відповідальною, адже необхідно забезпечити оснащення операційної і відділення реанімації на високому рівні та проінформувати середній і молодший медичний персонал щодо особливостей догляду за таким пацієнтом. У майбутньому ми дуже сподіваємося на фінансову підтримку з боку держави, адже створення окремої програми щодо механічного серця дасть можливість врятувати не одне людське життя.

Важливість упровадження імплантації штучного серця в широку кардіохірургічну практику стисло прокоментував професор з Німеччини Крістоф Шмідт.

— У Європі таке оперативне втручання розглядається як можливість повноцінної соціальної адаптації пацієнтів з термінальною стадією СН до моменту трансплантації донорського серця. У середньому наші пацієнти з механічними серцями живуть приблизно 1-2 роки, а потім у них майже завжди є шанс пройти через звичайну трансплантацію. Якщо говорити про імплантацію штучного серця у дітей, то вона може бути виконана навіть у недоношених, якщо маса дитини перевищує 2,5 кг. Проте важливо зрозуміти, що встановлення механічного серця є все-таки проміжним етапом до трансплантації, що дозволяє пацієнтові вижити і продовжити час очікування донорського серця.



У прес-конференції, присвяченій проблемам розвитку трансплантації органів та тканин в Україні, взяли участь Е. Соколов та С. Маценко (у центрі), яким імплантація серця врятувала життя, та П. Дорошко (праворуч), якому встановлено штучне серце

Про самопочуття Павла Дорошка після імплантації механічного серця розповів завідувач відділення інтенсивної терапії Інституту Ігор Миколайович Кузьмич.

— На сьогодні загальний стан нашого пацієнта задовільний, усі гемодинамічні та лабораторні показники — у межах норми. Через 4 год після оперативного втручання хворий уже почав самостійно дихати. Основною скаргою пацієнта є біль помірної інтенсивності в місці післяопераційної рани. Йому проводиться знеболювальна, антикоагулянтна і дезінтоксикаційна терапія.

На завершення прес-конференції професор Б.М. Тодуров зазначив, що в Україні використання штучного серця набуває особливої актуальності, а отже, зміни до Закону України «Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людині» (далі — Закон), що був прийнятий ще в 1999 році, досі не впроваджені.

Українським реаліям щодо розвитку трансплантації органів і тканин людини та проекту нового закону стосовно трансплантації за варіантом «Презумпції згоди» було присвячено наступну прес-конференцію, яка відбулася в Інституті серця 18 серпня.

У конференції взяли участь в.о. міністра охорони здоров'я України Уляна Супрун, представники депутатського корпусу Верховної Ради України Ірина Сисоєнко та Олексій Кириченко, керівник департаменту інформації Української греко-католицької церкви отець Ігор. Серед учасників заходу були й пацієнти, які живуть із трансплантованим серцем понад 10 років: Едуард Соколов та Сергій Маценко, а також Павло Дорошко, якому 12 липня імплантували механічне серце, і Людмила Філяренко, яка очікує встановлення другого механічного серця.

Під час конференції обговорювалися такі питання: необхідність діалогу із суспільством, пояснення суті й організація державою комплексної системи, які мають сформувати ставлення громадян до донорства та трансплантації; негативний вплив міфів про чорну трансплантацію, реєстр донорів, формування листів очікування хворих, норми законопроекту про захист прав пацієнтів, захист прав лікарів (від кримінальних переслідувань у разі проведення операцій) і багато інших важливих аспектів.

Б.М. Тодуров під час свого виступу на конференції зазначив, що криза у розвитку трансплантології призводить до того, що наша держава та громадяни України фінансують закордонну медицину, і ми зобов'язані змінити цю ситуацію.

Відповідно до чинного Закону після смерті будь-якого громадянина нашої держави тільки його родичі мають право розпоряджатися органами померлого. При цьому виключається можливість людини самостійно під час свого життя надати згоду або відмовитися від донорства після своєї смерті. Очевидно, що зміни до законодавства вкрай необхідні, тим більше, що нині в Україні є фахівці, які можуть здійснювати пересадку органів, тобто рятувати тисячі життів.

Прийняття нового закону дасть змогу в подальшому сформувати робочу та координаційну групи (трансплантологи, організатори охорони здоров'я тощо), які будуть протягом 24 год на добу регулювати роботу всіх трансплантологічних центрів. За таким принципом працює трансплантологічна служба в інших країнах світу, які мають спеціальний банк даних (група крові, резус-фактор тощо) всіх реципієнтів, які занесені до листа очікування. У разі появи донора комп'ютер визначає реципієнта, який найбільше підходить за всіма показниками. Створення подібної служби в Україні дозволило б зробити великий крок вперед вітчизняній медицині.

Підготувала Людмила Оніщук

Л.В. Хіміон, д. мед. н., професор кафедри сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ;
О.А. Пюра, КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня»

Серцево-судинні захворювання у хворих на псоріатичний артрит: сучасні напрями профілактики та лікування

Псоріатичний артрит (ПсА) – асоційоване з псоріазом хронічне запальне захворювання суглобів, хребта та ентезисів. Це захворювання належить до групи серонегативних артропатій. Псоріатичний артрит розвивається у 7-39% хворих на псоріаз, які становлять 2-3% популяції. Жінки та чоловіки хворіють на ПсА приблизно з однаковою частотою (1:1), однак аксіальна форма артриту (з переважним ураженням суглобів хребта) діагностується частіше у чоловіків (3:1).

Етіопатогенез ПсА залишається остаточно не з'ясованим, найбільш доведеною є теорія мультифакторного генезу захворювання, що базується на адитивному впливі спадкових факторів (спадкова схильність має полігенну природу), імунологічних порушень (доведеним є розвиток аутоімунних реакцій із формуванням аутоантитіл до ядерних антигенів, епідермальних кератинів,

цитокератинів) та екзогенних тригерів (травма, інфекції, стрес).

ПсА значною мірою є спадковим захворюванням: близько 40% пацієнтів мають сімейний анамнез ПсА. Артрит розвивається в різні терміни перебігу псоріазу, може виникати в будь-якому віці і значно погіршує якість життя хворих.

ПсА призводить не тільки до ранньої інвалідизації, а також до скорочення

тривалості життя пацієнтів. Причиною смерті у 50% випадків є серцево-судинні захворювання (ССЗ), патогенетично пов'язані з атеросклеротичним ураженням судин. Високий ризик розвитку ССЗ є невід'ємною частиною перебігу ПсА, що негативно впливає на довготривалий прогноз при цьому захворюванні. За даними опублікованого у квітні 2016 р. метааналізу обсерваційних досліджень встановлено, що пацієнти з ПсА мають на 55% збільшений ризик розвитку кардіоваскулярних подій порівняно з популяційним показником; загальний серцево-судинний ризик при цьому у хворих на артрит на 45% перевищує середньопопуляційний показник; у пацієнтів з ПсА симптомна серцева недостатність розвивається на 31%, інфаркт міокарда – на 57%, а цереброваскулярні події – на 38% частіше, ніж у загальній популяції.

Передчасний розвиток атеросклерозу при аутоімунних захворюваннях, можливо, зумовлений багатьма причинами: значною поширеністю традиційних факторів ризику розвитку ССЗ, аутоімунним запаленням, що лежить в основі цих захворювань, побічними ефектами протиревматичної терапії (нестероїдні протизапальні препарати – НПЗП, глюкокортикоїди – ГК, базисні медикаментозні засоби) і, найважливіше, – недостатньою увагою до виявлення факторів ризику і проведення профілактики розвитку серцево-судинних ускладнень з боку лікарів-ревматологів та самих пацієнтів.

Прискорений розвиток атеросклерозу й атеросклеротичного ураження судин при ПсА може бути зумовлений



Л.В. Хіміон

як класичними факторами ризику розвитку ССЗ, так і додатковими факторами, пов'язаними з хронічним запаленням. Одним з основних його маркерів є С-реактивний білок (СРБ), що є доведеним фактором ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) в загальній популяції.

Деякі автори припускають, що псоріаз є незалежним фактором ризику розвитку ССЗ; інші дослідники вказують на більше значення різноманітних значних метаболічних порушень, які виникають у хворих на псоріаз і є факторами ризику розвитку ССЗ. Зокрема, наголошується на порушеннях білкового обміну з розвитком гіперурикемії та подагри, вуглеводного обміну (гіперглікемія, цукровий діабет – ЦД) і порушеннях метаболізму ліпідів, що може бути основою для формування метаболічного синдрому з наступним розвитком ССЗ та ускладнень (інфаркт міокарда, інсульт).

Водночас у багатьох дослідженнях встановлено, що агресивна цілеспрямована терапія (базисна, протизапальна) з метою пригнічення імунозалежного хронічного запалення, характерного для ревматичних захворювань,

Таблиця 1. Вплив метотрексату на серцево-судинний ризик

Дослідження	План	N	Результати	Висновки
Choi, 2002	Когортне (6 років)	588 – випадок 652 – контроль	Кардіоваскулярна смертність: BP=0,3	Зниження ризику смерті від ССЗ
Goodson, 2008	Когортне (10,7 року)	923	Кардіоваскулярна смертність: BP=0,53	Тенденція до зниження ризику смерті від ССЗ
Van Halm, 2006	Випадок-контроль	72 – випадок 541 – контроль	Кардіоваскулярна захворюваність: BP=0,11	Зниження ризику розвитку ССЗ
Naranjo, 2008 (QUEST-RA)	Перехресне	4363	Кардіоваскулярна захворюваність: BP=0,85	Зниження ризику розвитку ССЗ
Hochberg, 2008	Когортне	16752	Кардіоваскулярна захворюваність: BP=0,65	Зниження ризику розвитку ССЗ
Prodanowich, 2005	Когортне	6707	Кардіоваскулярна захворюваність: BP=0,83	Зниження ризику розвитку ССЗ
Kremer, 2006	Когортне	10016	Кардіоваскулярна захворюваність: IRR MT vs не MT=0,25	Вплив відсутній

Примітки: BP – відносний ризик;
IRR (incidence rate ratios) – співвідношення частоти випадків захворювання.

Таблиця 2. Клінічна характеристика 102 хворих на ПсА

Показник	n (%)
Стать: чоловіча жіноча	21 (20,6%) 81 (79,4%)
Тривалість ПсА, років	3,1±0,56
Активність: I II III	56 (54,9%) 24 (23,5%) 22 (21,6%)
Клініко-анатомічний варіант: поліартритичний спондилоартритичний олігоартритичний остеоітичний дистальний	76 (74,5%) 13 (12,7%) 9 (8,8%) 3 (2,9%) 1 (0,98%)
Рентгенологічна стадія артриту (Steinbroker): I II III IV	13 (12,7%) 63 (61,8%) 22 (21,6%) 4 (3,9%)
Функціональна недостатність: I II III	28 (27,5%) 72 (70,5%) 2 (1,96%)

Таблиця 3. Деякі результати обстежених пацієнтів на початку дослідження

Показник	Хворі на ПсА (n=102)	Контрольна група (n=20)
DAS28	4,95±1,04	-
СРБ, мг/л	30,85±2,03*	3,2±0,02
ЗХС, ммоль/л	6,94±0,02*	4,6±0,01
ТГ, ммоль/л	3,28±0,02*	1,32±0,02
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,81±0,03*	1,32 ±0,2
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,68±0,05*	3,12±0,03
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,81±0,02*	0,62±0,01
Індекс атерогенності, Од.	4,8±0,02*	2,7±0,02
Сечова кислота, мкмоль/л	506,64±28,04*	368,24±20,3
ТКІМ, мм	1,15±0,04*	0,68±0,02
АБ в межах СА (% осіб)	38,2*	5,0
ГПІ	0,88±0,02	0,91±0,01

Примітки: ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності;
ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності.
*різниця між групами достовірна, p<0,05.

у тому числі для ПсА, сприяє зменшенню частоти розвитку кардіо- і цереброваскулярних подій і зниженню темпів прогресування атеросклерозу у хворих з артритами.

Зокрема, низкою авторів продемонстровано позитивний вплив застосування ефективних доз метотрексату (МТ) в якості препарату базисної терапії на частоту виникнення атеросклероз-залежних серцево-судинних захворювань у пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА). Так, у міжнародному дослідженні QUEST-RA застосування будь-яких препаратів тривалої дії (МТ, лефлуноміду, сульфасалазину) асоціювалося зі зниженням кардіоваскулярного ризику у хворих на РА; в інших дослідженнях — із зменшенням кількості госпіталізацій з приводу серцевої недостатності. Вказується також на зменшення частоти формування метаболічного синдрому у хворих на РА, які лікувалися МТ. У проспективному дослідженні CARRE застосування МТ асоціювалося з достовірним зменшенням частоти ССЗ; на розвиток ускладнень не впливав прийом ГК, гідроксихлорохіну, сульфасалазину та загалом НПЗП.

У низці інших досліджень за участю тисяч хворих на РА різного віку показано позитивний зв'язок застосування МТ, у тому числі в комбінації із сульфасалазином, амінохінолоновими препаратами із зменшенням ризику смерті від ССЗ; при аналізі бази даних Medicare (3501 хворий на РА) автори вказують, що лише прийом МТ супроводжувався достовірним зменшенням ризику ССЗ, на відміну від терапії циклофосфамідом, азатіоприном, застосування яких асоціювалося із збільшеним ризиком розвитку ССЗ.

Хоча остаточні висновки не зроблені, важливо наголосити: більшість дослідників зазначають, що окрім протизапальної дії, яку виявляє МТ у дозах, які використовують для лікування пацієнтів із ревматичними захворюваннями, цей препарат вірогідно чинить іншу потенційно або прямо протиатерогенну дію, що продемонстровано в низці досліджень із застосуванням препаратів біологічної дії (незважаючи на однакову протизапальну ефективність, зменшення ризику розвитку інфаркту міокарда спостерігалось лише при одночасному використанні цих препаратів з МТ), у тому числі — у пацієнтів із псоріазом. І в цьому контексті надзвичайний інтерес становлять експериментальні дослідження, у яких виявлено пригнічення атерогенезу у піддослідних тварин при застосуванні МТ, встановлено і продемонстровано новий механізм дії препарату. Автори зазначають, що більшість терапевтичних ефектів МТ, у тому числі протизапальний ефект, пояснюються здатністю препарату підсилювати синтез аденозину, який зв'язується з клітинними рецепторами і модифікує запальну реакцію. Одночасно зв'язування аденозину з рецепторами на поверхні макрофагів стимулює зворотний транспорт часток холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) із судинної стінки до печінки і зменшує формування пінистих клітин *in vitro*. Важливо зазначити, що НПЗП із групи селективних інгібіторів ЦОГ-2, а також прозапальний цитокін ІФН- γ чинять протилежну дію на синтез аденозину,

яка, що показано в тому ж експерименті, також пригнічується при одночасному застосуванні МТ.

Зведені дані щодо опублікованих з цієї тематики клінічних досліджень наведено в таблиці 1.

З огляду на вищезазначене метою нашої роботи стало визначення ступеня вираженості атеросклерозу, серцево-судинного ризику у пацієнтів з ПсА молодого віку та вплив МТ на фактори ризику розвитку ССЗ у цього контингенту хворих.

Об'єкт та методи дослідження

На базі вузькоспеціалізованого терапевтичного відділення КЗКОР «Київська обласна клінічна лікарня»

обстежено 102 хворих на ПсА віком $38,34 \pm 4,5$ року (81 жінка та 21 чоловік) (табл. 2). У дослідження були включені пацієнти із встановленим діагнозом ПсА віком ≤ 50 років, із тривалістю захворювання ≤ 5 років без супутніх ССЗ, серцевої недостатності, перенесених цереброваскулярних подій, нефротичного синдрому, хронічної хвороби нирок, ЦД, порушень функції щитоподібної залози, артеріальної гіпертензії, тромбозу, інших запальних захворювань, онкологічної патології на момент початку дослідження.

Контрольна група складалась із 20 практично здорових осіб, які не мали ознак ревматичних, інфекційних та загострення хронічних запальних

захворювань. Підбір контрольної групи відбувався відповідно за статтю і віком.

Усім хворим було виконано загальноклінічне і загальноревматологічне обстеження з визначенням індексу активності основного захворювання (Disease Activity Score — DAS28). Пацієнтам також проводили анкетування для виявлення відомих факторів ризику розвитку ССЗ (рівень фізичної активності, харчові звички, куріння, вживання алкоголю); визначення антропометричних параметрів (індекс маси тіла, вимірювання окружності талії — ОТ, окружності стегон — ОС,

Продовження на стор. 62.

МЕТОДЖЕКТ (МЕТОЈЕСТ)

Склад: діюча речовина: methotrexate; 1 мл розчину містить метотрексату 50 мг; допоміжні речовини: натрію гідроксид, натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

Показання.

- Активна форма ревматоїдного артриту у дорослих;
- поліартритна тяжка форма ювенільного (ідіопатичного) артриту у випадку неадекватної реакції на нестероїдні протизапальні лікарські засоби;
- тяжка форма псоріазу, особливо у вигляді бляшок, у разі неефективності відповідної терапії, наприклад фотолікування, PUVA-терапії і застосування ретиноїдів, а також у разі тяжкої форми псоріатичного артриту у дорослих.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до метотрексату або до будь-якого з компонентів;
- печінкова недостатність;
- зловживання спиртними напоями;
- тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну менше 20 мл/хв);
- захворювання крові в анамнезі, наприклад гіпоплазія кісткового мозку, лейкопенія, тромбоцитопенія або виражена анемія;
- тяжкі гострі або хронічні інфекції, такі як туберкульоз і ВІЛ, або інші синдроми імунodefіциту;
- виразки у ротовій порожнині і виразкові хвороби шлунка або кишечника в активній формі;
- супутня вакцинація живими вакцинами.

Спосіб застосування та дози.

Пацієнта слід чітко поінформувати, що препарат слід вводити 1 раз на тиждень. Бажаючи встановити фіксований день тижня як день ін'єкції. Ця лікарська форма призначена тільки для одноразового застосування. Розчин Методжект® для ін'єкцій можна вводити внутрішньом'язово, внутрішньовенно або підшкірно (для дітей і підлітків застосовують тільки підшкірні або внутрішньом'язові ін'єкції). Тривалість курсу лікування визначає лікар. При зміні перорального введення на парентеральне може знадобитися зменшення дози метотрексату внаслідок різної біодоступності при різних шляхах введення. Може бути розглянута можливість додавання фолієвої кислоти до поточної схеми лікування.

Дорослі пацієнти хворі на ревматоїдний артрит.

Рекомендована початкова доза становить 7,5 мг метотрексату. Залежно від конкретного перебігу захворювання і переносимості препарату початкову дозу можна поступово збільшувати на 2,5 мг щотижня. Зазвичай реакцію на лікування можна очікувати приблизно через 4–8 тижнів. Після досягнення бажаного терапевтичного ефекту дозу слід поступово зменшувати до найнижчої ефективної підтримуючої дози.

Діти віком до 16 років, хворих на поліартритну форму ювенільного (ідіопатичного) артриту.

Рекомендована доза становить 10–15 мг/м² поверхні тіла/тиждень. У випадку недостатньої дії тижневу дозу можна збільшити до 20 мг/м² поверхні тіла/тиждень.

Хворі на псоріаз вульгарний та псоріатичний артрит.

Рекомендована початкова доза становить 7,5 мг метотрексату. Зазвичай реакцію на лікування можна очікувати приблизно через 2–6 тижнів. Після досягнення бажаного терапевтичного ефекту дозу слід зменшувати поступово до найнижчої можливої ефективної підтримуючої дози.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Попередньо заповнені шприци зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці, в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Упаковка.

Попередньо заповнені шприци по 0,15мл (7,5мг); 0,20мл (10мг); 0,25мл (12,5мг); 0,30мл (15мг); 0,35мл (17,5мг); 0,40мл (20мг); 0,45мл (22,5мг); 0,50мл (25мг); 0,55мл (27,5мг); 0,60мл (30мг) розчину. По 1 шприцу з безбарвного скла (тип I) у контурному чарунковому блістері, разом із вбудованою ін'єкційною голкою та інструкцією для медичного застосування поміщають в коробку з картону пакування.

На всі шприци нанесено градування.

*Більш детальна інформація міститься в ІНСТРУКЦІЇ для медичного застосування препарату. Інформація призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників

Медак Україна ТОВ

«Медак Украина» тел. +38 044 499 37 55 www.medac.ua



Серцево-судинні захворювання у хворих на псоріатичний артрит: сучасні напрями профілактики та лікування

Продовження. Початок на стор. 60.

визначення співвідношення ОТ/ОС). Було здійснено діагностику симптомів ІХС (за опитувальником Роуза), виконано електрокардіографію (ЕКГ), ехокардіографію (ЕхоКГ), добовий моніторинг рівня артеріального тиску та ЕКГ. Усім хворим були проведені клінічні аналізи крові, сечі, визначення рівня глюкози, сироваткові рівні печінкових ферментів, білірубину, сечовини, креатиніну, сечової кислоти, інсуліну, СРБ і показників ліпідограми. За результатами обстеження визначали ризик виникнення фатальних серцево-судинних подій за шкалою SCORE.

З метою встановлення наявності та ступеня вираженості атеросклеротичного процесу всім пацієнтам проводили ультразвукове дослідження (УЗД) сонних артерій (СА) із визначенням сурогатних маркерів атеросклерозу: вимірювалася товщина комплексу інтима-медіа (ТКІМ), проводилася діагностика атеросклеротичних бляшок (АБ) за загальноприйнятою методикою з візуалізацією шарів судинної стінки, вимірюванням ТКІМ у трьох місцях: загальній СА (на відрізьку 10 мм на 10-20 мм дистальніше біфуркації), біфуркації (5-10 мм краніальніше від початку біфуркації), внутрішній СА (10 мм проксимальніше місця розгалуження) при різних кутах огляду з подальшим визначенням середнього максимального значення ТКІМ без урахування товщини на рівні АБ за її наявності. Локальне збільшення ТКІМ >50% від оточуючих сегментів розцінювалося як атеросклеротична бляшка.

Результати та їх обговорення

За результатами початкового обстеження, частота виявлення поведінкових факторів ризику розвитку ССЗ (харчування, малорухливий спосіб життя, вживання солі, алкоголю, куріння) в групі хворих на ПсА не відрізнялася від даних контрольної групи. Водночас

у хворих на ПсА порівняно з групою контролю достовірно частіше реєстрували дисліпідемію з підвищенням рівня загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), ХС ЛПНЩ (у 82,4 та 10% осіб відповідно, $p < 0,05$). Згідно з результатами оцінки серцево-судинного ризику за шкалою SCORE у хворих на ПсА середній показник перевищував показник групи контролю ($3,1 \pm 0,2$ і $2,7 \pm 0,7$ відповідно), але різниця не була достовірною.

На підставі результатів лабораторних досліджень виявлено достовірні відмінності між показниками ліпідограми та рівнями сечової кислоти у хворих на ПсА порівняно з однолітками з контрольної групи (табл. 3). Крім того, відмінності спостерігалися в показниках розвитку атеросклерозу, що проявлялося збільшенням ТКІМ і зниженням гомілково-плечового індексу систолічного тиску (ГПІ).

З метою визначення основних факторів, які зумовлювали більш високий ступінь вираженості атеросклерозу у хворих на ПсА порівняно з особами групи контролю, нами було здійснено кореляційний аналіз між усіма досліджуваними показниками із ТКІМ. У групі хворих на ПсА найбільший вплив на ТКІМ мали DAS28, ЗХС, ХС ЛПНЩ, СРБ (середні рівні за 2 роки) ($r = 0,54, 0,68, 0,72$ і $0,52$ відповідно), при цьому у пацієнтів із дисліпідемією і DAS28 >3,2 істотний вплив на ТКІМ мав також рівень сечової кислоти ($r = 0,67$). Очікувано рівень ЗХС і ХС ЛПНЩ був пов'язаний прямим кореляційним зв'язком середньої сили з рівнем СРБ, рівень ХС ЛПВЩ — зворотним зв'язком середньої сили з концентрацією СРБ і рівнем сечової кислоти.

Враховуючи виявлений зв'язок між основними показниками активності артриту і станом ліпідного обміну та рівнями сечової кислоти, наступним етапом дослідження стало проведення

лікування ПсА із застосуванням МТ в якості препарату базисної терапії (початкова доза 10 мг/тиждень, із поступовим збільшенням дози за потребою до 25 мг/тиждень). Усім хворим надавалися детальні персоналізовані рекомендації щодо модифікації способу життя для зменшення кардіоваскулярного ризику; пацієнтам із вихідним рівнем ЗХС >7,0 ммоль/л, ХС ЛПНЩ >4,5 ммоль/л (42 хворих) у комплексному лікуванні призначали аторвастатин у початковій дозі 10 мг/добу. Усім хворим за показаннями та залежно від рівня активності артриту призначали НПЗП, ГК (не більше 20 мг/добу за преднізолоном), лікувальну фізкультуру. Оцінку ефективності і корекцію медикаментозної терапії проводили щомісяця.

Як видно з даних, наведених у таблиці 4, після 12 міс лікування ремісія артриту (за DAS28, СРБ) була досягнута у переважній більшості пацієнтів (92,2%), при цьому у хворих обох груп була досягнута корекція дисліпідемії (достовірне зниження рівня ЗХС, ХС ЛПНЩ, індексу атерогенності; збільшення рівня ХС ЛПВЩ). Згідно з результатами УЗД СА у жодному випадку не було виявлено достовірного прогресування атеросклерозу.

Важливо зазначити, що у пацієнтів з вихідними помірними змінами стану ліпідного обміну досягнення клініко-лабораторної ремісії на тлі застосування МТ в якості препарату базисної терапії та при виконанні хворими персоналізованих рекомендацій щодо модифікації способу життя й корекції поведінкових факторів ризику розвитку ССЗ супроводжувалося нормалізацією показників ліпідного обміну та досягненням цільових рівнів ЗХС і ХС ЛПНЩ без застосування статинів; у разі більш виражених порушень ліпідного обміну пацієнти потребували призначення в комплексній терапії аторвастатину.

Висновки

- Під час лікування хворих на ПсА будь-якого віку необхідно здійснювати оцінку серцево-судинного ризику із визначенням усіх показників ліпідограми та проведенням консультування щодо персоналізованої корекції виявлених факторів ризику.

- У хворих на ПсА, окрім поведінкових факторів ризику, на ступінь вираженості атеросклерозу впливають активність артриту, рівень СРБ, дисліпідемія.

- Застосування МТ в ефективній дозі 10-25 мг/тиждень дозволяє досягнути стану клініко-лабораторної ремісії у переважній більшості хворих на ПсА, що при виконанні пацієнтом рекомендацій з корекції поведінкових факторів ризику розвитку ССЗ супроводжується нормалізацією показників ліпідного профілю і відсутністю прогресування атеросклеротичного ураження СА протягом 12 міс.

- При виражених змінах обміну ліпідів у хворих на ПсА слід розглянути можливість одночасного призначення статинів (аторвастатину) в комплексному лікуванні для зниження серцево-судинного ризику і гальмування прогресування атеросклеротичного процесу.

Література

- Бадокін В.В. Ризик розвитку серцево-судинних захворювань при псоріатичному артриті / В.В. Бадокін, А.В. Янишева [та ін.] // Терапевтичний архів. — 2009. — № 6. — С. 41-47.
- Беляев Г.М. Современное представление о патогенезе псоріатической артропатии и лечении этих больных / Г.М. Беляев // Дерматология та венерология. — 2010. — № 1. — С. 7-30.
- Качур В.В. Клініко-патогенетичні аспекти псоріатичного артриту / В.В. Качур // Український ревматологічний журнал. — 2014. — № 1(55). — С. 58-61.
- Національний підручник з ревматології / За ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. — К., 2013.
- Яременко О.Б. Псоріатичний артрит: клініко-лабораторна діагностика та фармакотерапія: методичні рекомендації / О.Б. Яременко, Д.Л. Федьков, О.І. Івашківський [та ін.]. — К., 2015.
- Coates L. Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis: Treatment recommendations for psoriatic arthritis 2015 / L.C. Coates, A. Kavanaugh, P.J. [et al.] // Arthritis Rheumatol. — 2016. — doi: 10.1002/art.39573.
- Coates L.C. Treating to target in psoriatic arthritis: how to implement in clinical practice / L.C. Coates, P.S. Helliwell // Ann. Rheum. Dis. — doi:10.1136/annrheumdis-2015-208617.
- Eder L. Atherosclerosis in psoriatic disease: latest evidence and clinical implications / L. Eder, D.D. Gladman // Ther. Adv. Musculoskelet Dis. — 2015. — Vol. 7(5). — P. 187-195.
- Horreau C. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review / C. Horreau, C. Pouplard, E. Brenaut et al. — J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2013. — Suppl. 3. — P. 12-29.
- Roubille C. Evidence-based Recommendations for the Management of Comorbidities in Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, and Psoriatic Arthritis: Expert Opinion of the Canadian Dermatology — Rheumatology Comorbidity Initiative / C. Roubille, V. Richer, T. Starnino [et al.]. — J. Rheumatol. — 2015. — Vol. 42(10). — P. 1767-80.
- Tey H.L. Risk factors associated with having psoriatic arthritis in patients with cutaneous psoriasis / H.L. Tey, H.L. Ee, A.S. Tan [et al.] // J. Dermatol. — 2010. — Vol. 37(5). — P. 426-430.
- Tracy Y.Z. Cardiovascular Risk in Patients with Psoriatic Arthritis / Y.Z. Tey, K.L. Edmund [et al.] // Int. J. of Rheumatol. — 2012 — Vol. 2012. — P. 1-11.
- Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from QUEST-RA study / A. Naranjo, T. Sokka, M. Descalzo [et al.] // Arthritis Res. Ther. — 2008. — № 10 (12). — P. R30.
- Disease modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study / V.P. van Halm, M.T. Nurmoheide, J.W. Twisk [et al.] // Arthritis Res. Ther. — 2006. — № 8 (5). — P. R151.
- Methotrexate reduces the incidence of vascular disease in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis / S. Prodanovich, F. Ma, J.R. Taylor [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. — 2005. — № 52. — P. 262-267.
- Reinsford K.D. Cardiovascular adverse reactions from NSAIDs are more than COX-2 inhibitors alone / K.D. Reinsford // Rheumatology. — 2010. — № 49. — P. 834-836.
- Krause D. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis: a prospective study / D. Krause, B. Schlessner, G. Herborn, R. Rau // Arthritis Rheum. — 2000. — № 43. — P. 14-21.
- Kremer J.M. An analysis of risk factors and effect of treatment on the development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis / J.M. Kremer // Ann. Rheum. Dis. — 2006. — № 65 (Suppl. II). — P. 307.
- Marks J. L. Protective effect of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and cardiovascular comorbidity / J.L. Marks, C.J. Edwards // Therapeutic Advanc. Musculoskelet. Dis. — 2012. — № 4 (3). — P. 149-157.
- Risk of Cardiovascular Morbidity in Patients with Psoriatic Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies / Ari Polachek, M.D., Zahi Touma, M.D., Ph.D. [et al.] // Arthritis Care and Research. April 25, 2016. DOI: 10.1002/acr.22926.
- Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis. A prospective study / H.K. Choi, M.A. Hernan, J.D. Seeger [et al.] // Lancet — 2002. — № 359. — P. 1173-1177.
- Methotrexate improves HDL's anti-inflammatory properties in patients with systemic rheumatic disease / C. Charle-Schoeman, Y.Y. Lee, D.E. Furst [et al.] // Arthritis Rheum. — 2008. — N 58 (Suppl.). — P. S271.

*різниця між показником до і після лікування достовірна, $p < 0,05$.

Профилактика сердечно-сосудистых событий: место гиполипидемической и цитопротекторной терапии

По материалам научно-практической конференции
«Здоровый образ жизни и рациональная фармакотерапия – ключ к успеху» (19 мая, г. Харьков)

Сердечно-сосудистая (СС) профилактика – многогранное направление в кардиологии, реализовать которое вполне возможно при условии четкого выполнения существующих стандартов лечения и профилактики СС-заболеваний (ССЗ). Каждый из аспектов профилактики ССЗ заслуживает отдельного внимания.

Двум из них – гиполипидемической и цитопротекторной терапии в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний – был посвящен доклад **руководителя отдела клинической фармакологии и фармакотерапии Национального института терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Юрия Степановича Рудыка.**



Согласно европейским рекомендациям по профилактике ССЗ в клинической практике 2012 г. одним из главных факторов СС-риска является повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). В связи с этим ХС ЛПНП рассматривается как

главная липидная цель, а достижение рекомендованных значений этого показателя – как одна из основных задач при ведении пациентов высокого и очень высокого риска. Для решения этой задачи в качестве препаратов первой линии у пациентов с гиперхолестеринемией или комбинированной гиперлипидемией используются статины – препараты, которые в рандомизированных клинических исследованиях продемонстрировали не только выраженный гиполипидемический эффект, но и снижение риска развития СС-осложнений и смерти у больных высокого риска.

Безусловно, эффективное снижение СС-риска невозможно без комплексного подхода к решению проблемы и влияния на другие факторы риска: артериальное давление (АД), гипергликемию, повышенный тромбогенный потенциал крови. Однако именно статины вносят наибольший вклад в снижение риска – на 20-50%, тогда как гипогликемическая терапия (метформин, сульфонилмочевина, инсулин) снижает СС-риск на 21-39%; антигипертензивная – на 25-44%, антитромбоцитарная (ацетилсалициловая кислота) – на 15-20% (Б.Н. Маньковский, 2012).

Назначая статинотерапию, врач должен сделать семь простых шагов: 1) определить СС-риск пациента; 2) обсудить с пациентом особенности профилактики ССЗ; 3) определить целевой уровень ХС ЛПНП в зависимости от степени риска; 4) рассчитать необходимый процент снижения ХС ЛПНП; 5) выбрать статин, который позволит его достичь; 6) титровать дозу статина до максимально переносимой; 7) назначить комбинированную гиполипидемическую терапию при неэффективности монотерапии статином.

Профессор Ю.С. Рудык подробно рассмотрел данный пошаговый алгоритм, отметив, что чаще всего врачи в реальной практике недооценивают СС-риск у пациентов, даже используя шкалу SCORE, которая учитывает возраст и пол пациентов, уровень систолического АД и уровень общего ХС (ОХС). Как часто в реальной практике мы назначаем интенсивную терапию, направленную на снижение СС-риска у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) I-II степени? Не секрет, что чаще всего у таких

больных риск развития ССЗ и смерти даже не рассчитывается. Между тем, 60% из них имеют высокий и очень высокий риск (Р.Г. Оганов, 2005), поскольку в подавляющем большинстве случаев, помимо АГ, у них присутствуют и другие факторы риска.

Назначить лечение без дополнительного расчета суммарного риска по шкале SCORE можно только пациентам высокого риска, а именно:

- с установленным диагнозом ССЗ;
- с сахарным диабетом 1 и 2 типа;
- с повышенным уровнем общего ХС > 8,0 ммоль/л или значениями АД > 180/110 мм рт. ст.

Общий СС-риск может быть выше, чем определенный по шкале, в таких случаях:

- у «асимптомных» пациентов с субклиническим атеросклерозом (по данным ультразвукового исследования сонных артерий, электронно-лучевой или мультиспиральной компьютерной томографии);
- у больных с отягощенным семейным анамнезом (раннее развитие ССЗ у ближайших родственников);
- у пациентов с низким уровнем ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), высокими уровнями триглицеридов (ТГ), нарушенной толерантностью к глюкозе;
- при повышении уровня маркеров воспаления (С-реактивного белка, фибриногена);
- у пациентов с ожирением или ведущих малоподвижный образ жизни;
- у больных с выявленной гипертрофией левого желудочка (по данным ЭКГ или ЭхоКГ).

Таким образом, врач должен учитывать большое количество факторов для того, чтобы правильно оценить риск и назначить лечение, интенсивность которого будет соответствовать степени риска. Например, для пациентов с низким уровнем ХС ЛПВП существует модифицированная шкала SCORE, позволяющая рассчитать СС-риск с учетом значений ХС ЛПВП.

В ходе доклада был выполнен разбор клинического случая, когда тактика ведения пациента с АГ строилась на основании результатов оценки СС-риска с учетом всех имеющихся неблагоприятных факторов.

Риск смерти от ССЗ в ближайшие 10 лет у пациента 53 лет, курящего, с АГ (систолическое АД 165 мм рт. ст.), гиперхолестеринемией (ОХС – 7,3 ммоль/л), гипертриглицеридемией, ожирением, ведущего малоподвижный образ жизни и подверженного стрессовым факторам составил 8%.

Согласно унифицированному клиническому протоколу экстренной, первичной, вторичной и третичной медицинской помощи по лечению АГ (Приказ МЗ Украины № 284 от 24.05.2012 г.) всем пациентам с АГ высокого и очень высокого СС-риска следует обязательно назначить статины в стандартных дозировках при отсутствии противопоказаний. При этом необходимо стремиться к достижению целевых значений ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л у пациентов высокого риска и <1,8 ммоль/л – у пациентов очень высокого риска.

Уровень ХС ЛПНП (ммоль/л) рассчитывается по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ}/2,2)$. Данная формула дает точный результат, при условии, что уровень ТГ не превышает 4,5 ммоль/л.

Для того чтобы понимать, насколько интенсивной должна быть статинотерапия, следует рассчитать необходимый процент снижения ХС ЛПНП. В рассматриваемом клиническом случае уровень ХС ЛПНП составлял 4,5 ммоль/л. Исходя из этого, а также из целевого уровня ХС ЛПНП (<2,5 ммоль/л), данный показатель должен быть снижен не менее, чем на 44% (табл.).

Таблица. Расчет необходимого снижения ХС ЛПНП в зависимости от исходного уровня

Начальный уровень ХС ЛПНП		% снижения для достижения целевого уровня ХС ЛПНП		
ммоль/л	мг/дл	<1,8 ммоль/л (70 мг/дл)	<2,5 ммоль/л (100 мг/дл)	<3,0 ммоль/л (115 мг/дл)
>6,2	>240	>70	>60	>55
5,2-6,2	200-400	65-70	50-60	40-55
4,4-5,2 4,5 ммоль/л	170-200	60-65	40-50 44%	30-45
3,9-4,4	150-170	55-60	35-40	25-30
3,4-3,9	130-150	45-55	25-35	10-25
2,9-3,4	110-130	35-45	10-25	<10
2,3-3,4	90-110	22-35	<10	
1,8-2,3	70-90	<22		

Таким образом, назначая статинотерапию этому пациенту, следует стремиться к снижению ХС ЛПНП как минимум на 44%. Этой цели можно достичь, назначив, например, розувастатин при применении в минимальной дозе (10 мг) обеспечивает снижение ХС ЛПНП на 46%; аторвастатин позволяет достичь приблизительно такого же эффекта (снижение ХС ЛПНП на 43%) при использовании в средней дозе – 20 мг (исследование STELLAR, P. Jones et al., 2003). Оптимальным выбором в данной ситуации будет назначение розувастатина, который продемонстрировал эффективность в первичной профилактике СС-осложнений в ходе клинических исследований. Так, в обсервационном исследовании, проведенном во Франции, показано, что розувастатин снижает риск развития первого эпизода острого коронарного синдрома – ОКС (L. Grimaud-Bensouda et al., 2013).

Продолжение на стр. 65.

КЛИВАС

розувастатин 10 мг, 20 мг



- снижает уровни общего холестерина и липопротеидов низкой плотности более эффективно, в сравнении с аторвастатином^{1*}
- терапевтический эффект уже с первой недели²
- доступнее благодаря социальной программе³



1. Jones P.H. et al. Am J Cardiol. 2003; 92: 152-160; Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial).

* В равных дозах.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата КЛИВАС.

3. Социальная программа — возможность приобретения упаковок №10 и №20 по специальной цене в рамках акций, проводимых совместно с дистрибьюторами ООО «Фарма Старт».

Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата КЛИВАС. Состав. 1 таблетка содержит розувастатина кальция 10,4 мг или 20,8 мг (в пересчете на розувастатин 10 мг или 20 мг). **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа.** Гиполипидемические средства. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Код АТХ С10AA07. **Фармакологические свойства.** Розувастатин является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А в мевалонат, предшественник холестерина. Розувастатин снижает уровень холестерина ЛПНП (ХС ЛПНП), общего холестерина и триглицеридов (ТГ), увеличивает уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). **Показания.** Лечение гиперхолестеринемии. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений. Лечение атеросклероза. **Побочные реакции (действия).** Обычно слабые и преходящие. Головная боль, головокружение, запор, тошнота, боль в животе, миалгия, астения. **Категория отпуска.** По рецепту. Р.С. №UA/12971/01/01, №UA/12971/01/02. **Производитель:** ООО «Фарма Старт», Украина, 03124, г. Киев, бульвар И. Лепсе, 8. ООО «Фарма Старт» входит в группу компаний ACINO (Швейцария). Полная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препаратов. 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.



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



Профилактика сердечно-сосудистых событий: место гиполипидемической и цитопротекторной терапии

Продолжение. Начало на стр. 63.

Результаты другого исследования — JUPITER — являются одним из наиболее сильных аргументов, позволяющих говорить об эффективности статинотерапии в первичной СС-профилактике. Уникальность этого крупного исследования состоит в том, что в нем участвовали пациенты без явных ССЗ, но с повышенным СС-риском в соответствии с возрастом и повышенным уровнем СРБ. В этом исследовании на фоне лечения розувастатином наблюдали снижение не только СС-риска, но и общей смертности (на 20%). Кроме того, на большой популяции пациентов (почти 18 тыс.) была подтверждена безопасность розувастатина: изменения почти всех исследованных показателей (включая уровень в крови печеночных ферментов и креатинфосфокиназы) не отличались от таковых в группе плацебо.

Назначая розувастатин даже в минимальной дозе — 10 мг, — мы сможем добиться достижения целевого уровня ХС ЛПНП у многих больных; у пациентов с исходно высокими значениями этого показателя целесообразно назначить препарат в дозе 20 мг — это значительно увеличивает шансы на достижение важнейшей терапевтической цели у больных очень высокого риска. Как один из способов повышения доступности жизненно спасающей терапии для широкого круга пациентов международные эксперты предлагают сегодня назначение генерических препаратов. Однако при этом не следует забывать о важном условии: биоэквивалентность генерика оригинальному препарату должна быть научно подтверждена, и с уверенностью можно говорить о том, что препарат Кливас (розувастатин) соответствует этому требованию, что было доказано в специально спланированных исследованиях (рис. 1).

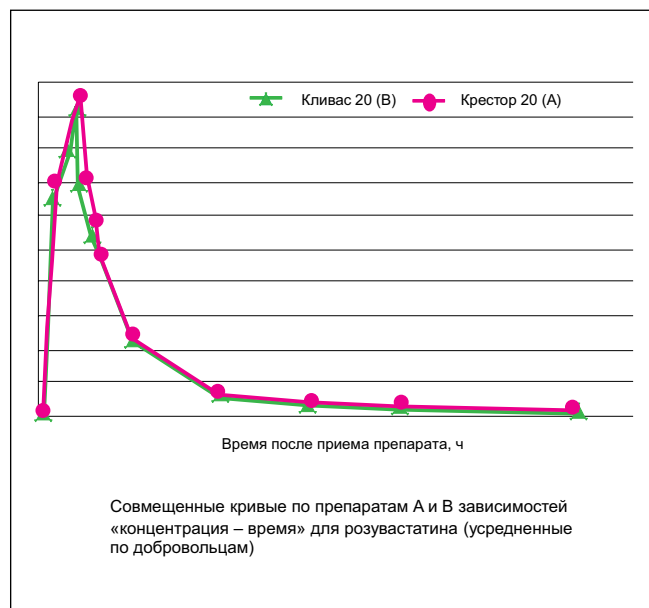


Рис. 1. Кливас биоэквивалентен оригинальному розувастатину

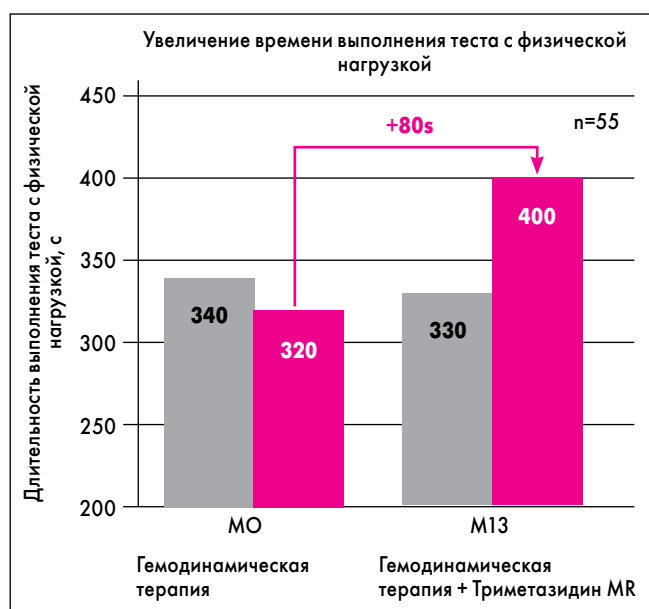


Рис. 2. Улучшение переносимости физической нагрузки на фоне лечения триметазидином

Вторая часть доклада профессора Ю.С. Рудыка была посвящена возможностям в снижении СС-риска у пациентов, уже перенесших коронарные события. В качестве примера была рассмотрена история болезни пациента, перенесшего ОКС и ангиопластику и повторно обратившегося за консультацией к кардиологу через 12 мес после реваскуляризации по поводу характерных болей за грудиной, возникающих при ходьбе в умеренном темпе на расстояние >500 м. Ухудшение состояния отмечалось на фоне принимаемой (со слов пациента)

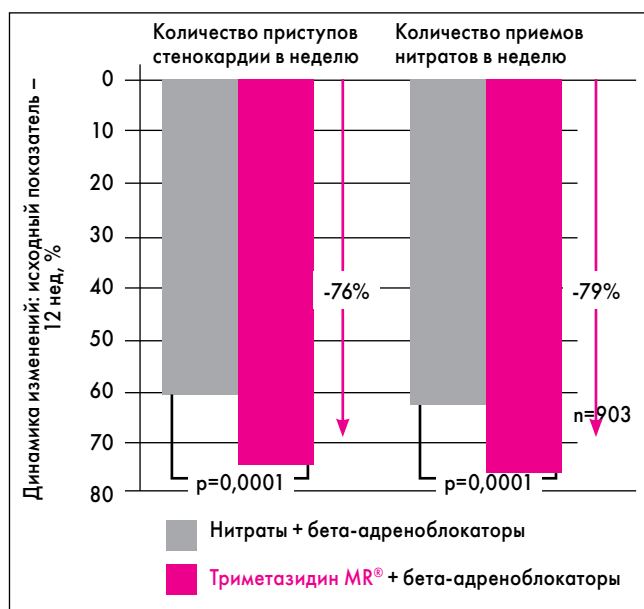


Рис. 3. Комбинация бета-блокатор + Триметазидин MR® более эффективна, чем бета-блокатор + нитрат



Рис. 4. Длительная терапия триметазидином способствует улучшению выживаемости пациентов с ИБС

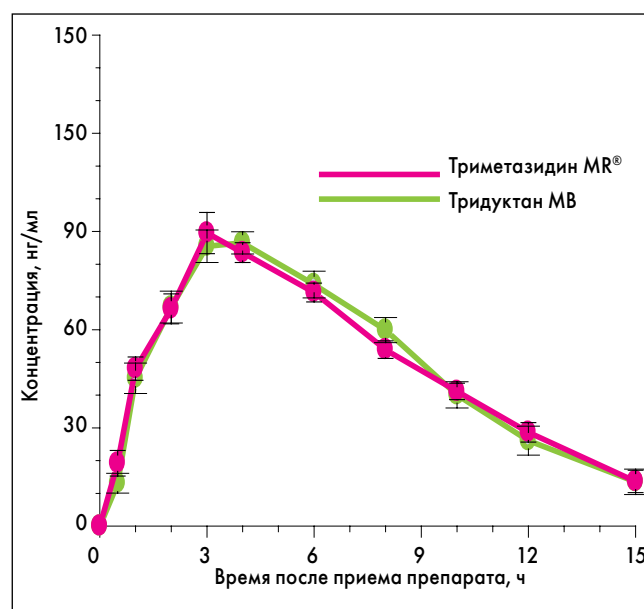


Рис. 5. Тридуктан MB биоэквивалентен оригинальному триметазидину

стандартной терапии, включающей два антиагреганта, статин в высокой дозе, бета-блокатор и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента. На основании результатов обследования и теста с физической нагрузкой был установлен диагноз стенокардии напряжения II функционального класса.

Следует отметить, что возникновение стенокардии напряжения после удачной ангиопластики — достаточно распространенная ситуация, и от действий лечащего врача будет зависеть не только качество жизни пациента (частота приступов стенокардии и толерантность к физической нагрузке), но и ее продолжительность, поскольку влияние частоты приступов стенокардии на выживаемость пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) является доказанным фактом.

Большинство больных после процедуры реваскуляризации миокарда продолжают принимать антиангинальные средства, однако препаратов, рекомендованных сегодня в качестве терапии первой линии, часто оказывается недостаточно для того, чтобы вести привычный активный образ жизни. Как правило, требуется усиление антиишемической терапии, например, путем дополнительного назначения триметазидина, который влияет на энергетические процессы в кардиомиоцитах, предупреждая, таким образом, ишемическое повреждение миокарда.

Триметазидин при добавлении к стандартной терапии ИБС улучшает переносимость физической нагрузки (рис. 2) (Fragasso et al., 2006).

В специально спланированном клиническом исследовании показано, что комбинация бета-блокатора и триметазидина более эффективна у пациентов со стабильной стенокардией в снижении частоты приступов и потребности в приеме нитратов (рис. 3).

Но наиболее важны данные, демонстрирующие эффективность триметазидина, применяемого в дополнение к стандартной терапии ИБС, в отношении выживаемости больных (J. Kim et al., 2012) (рис. 4).

Всего несколько лет назад новую концепцию лечения стабильной ИБС, согласно которой важная роль в защите миокарда от ишемического повреждения отводилась кардиомиоцитопротекторной терапии, озвучил на конгрессе Европейского общества кардиологов профессор М. Marzilli (2011). Сегодня мы обладаем не только доказательствами эффективности такого подхода, но и возможностью назначить нашим пациентам эффективную и доступную терапию триметазидином благодаря появлению на рынке генерического препарата Тридуктан MB. Тридуктан MB — это новая лекарственная форма триметазидина с модифицированным высвобождением. Биоэквивалентность Тридуктана оригинальному триметазидину MR доказана: на рисунке 5 продемонстрировано, что фармакокинетические кривые (концентрация действующего вещества в крови) оригинального триметазидина и Тридуктана MB через 15 ч после приема совпадают (В.В. Либица, Ю.С. Рудык, 2006).

Таким образом, снижение СС-риска у разных категорий кардиологических пациентов требует использования современных методов профилактики. Статины — препараты, которые обязательно применяются с целью вторичной СС-профилактики и могут быть полезны в ряде ситуаций у пациентов без серьезных СС-событий в анамнезе (особенно у больных высокого и очень высокого риска). При этом важно ориентироваться на целевые уровни липидов — это мотивирует пациентов к длительной статинотерапии и повышает ответственность врача.

Цитопротекторная терапия — один из важных аспектов антиишемической защиты миокарда у пациентов с ИБС, и данное направление сегодня активно развивается: эффекты цитопротекторных препаратов, в частности триметазидина, изучаются у пациентов с острой и хронической формами ИБС, а также у больных, подвергшихся процедурам реваскуляризации миокарда. Полученные на сегодня результаты свидетельствуют, что исследователи находятся на верном пути, а практическим врачам необходимо лишь эффективно использовать достижения науки в клинической практике.

Подготовила **Наталья Очеретяная**
CARD-PUB-062016-010

ТРИДУКТАН МВ

триметазидин МВ 35 мг

Энергия для сердца



- лидер продаж в 2015г.¹
- снижает частоту приступов стенокардии²
- доступнее благодаря социальной программе³



1. По количеству проданных упаковок среди препаратов триметазидина, АТС3-С01Е, 2015 г. Согласно данным PharmXplorer 2015 г.

2. Makolkın VI, Osadchiy KK. Trimetazidine Modified Release in the Treatment of Stable Angina: TRIUMPH Study TRImetazidine MR in Patients with Stable Angina: Unique Metabolic Path. Clin Drug Investig. 2004;24(12):731-8.

3. 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 (20х3) в блистерах в пачке. **Состав:** 1 таблетка содержит триметазидина дигидрохлорида 35 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Кардиологические препараты. Триметазидин. Код АТС С01Е В15. **Фармакологическое действие.** Триметазидин предупреждает уменьшение внутриклеточного уровня АТФ, обеспечивая тем самым надлежащее функционирование ионных насосов и трансмембранного натриево-калиевого потока при сохранении клеточного гомеостаза. Триметазидин тормозит β-окисление жирных кислот, блокируя длинноцепочную 3-кетоацил-КоА-тиолазу (3-КАТ), что повышает окисление глюкозы. Усиление процесса окисления глюкозы оптимизирует энергетические процессы в клетках и поддерживает метаболизм энергии в условиях ишемии. **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: головная боль, головокружения, абдоминальная боль, диарея, диспепсия, тошнота и рвота, сыпь, астения. **Условия отпуска.** По рецепту. Р.с. МЗ Украины № UA/5030/01/01. **Производитель:** ООО «Фарма Старт» Украина, 03124, г. Киев, бульвар И.Лепсе, 8, ООО «Фарма Старт» входит в группу компаний ACINO(Швейцария). 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.



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



TRID-PIM-042016-002

Доступность кардиометаболической терапии как фактор успеха в контроле над стенокардией

Несмотря на достижения фармакологии и малоинвазивной хирургии, хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему остается актуальной проблемой современной кардиологии. Антиангинальная фармакотерапия является основным компонентом лечения пациентов со стабильной стенокардией. Современная концепция лечения отводит главную роль препаратам, снижающим потребность миокарда в кислороде посредством изменения гемодинамических условий его функционирования. Результаты клинических исследований показывают, что каждый 3-й пациент испытывает симптомы стенокардии даже на фоне оптимального лечения нитратами, β-адреноблокаторами и антагонистами кальция (Boden W.E. et al., 2007). В связи с этим не ослабевает интерес врачей и ученых к так называемой кардиометаболической терапии ИБС. В предлагаемом обзоре рассмотрены возможности данного подхода с точки зрения современных клинических рекомендаций и фармакоэкономики лечения стенокардии в реалиях отечественного здравоохранения.

Под метаболической терапией в кардиологии следует понимать улучшение энергетического метаболизма кардиомиоцитов путем фармакологического управления внутриклеточными процессами образования и переноса энергии без влияния на коронарный кровоток и гемодинамические условия функционирования миокарда (Воронков Л.Г., 2007).

Принцип метаболической терапии и ее клинические эффекты

Первой молекулой метаболического действия, которая была включена в европейские рекомендации по лечению пациентов с ИБС, стала молекула триметазидина. Механизм ее действия — переключение кардиомиоцитов на более эффективный путь получения энергии в условиях гипоксии. Триметазидин селективно ингибирует 3-кетоацил КоА-тиолазу (ключевой фермент окисления свободных жирных кислот) и повышает активность пируват-дегидрогеназы — ключевого фермента окисления глюкозы. В результате подавляется окисление липидных субстратов в пользу более интенсивной утилизации глюкозы, что дает большее количество молекул аденозинтрифосфата (АТФ) на единицу потребленного в реакциях кислорода. Это переключение энергетического метаболизма приводит к увеличению синтеза АТФ в кардиомиоцитах, уменьшает тканевой ацидоз, возникающий при ишемии, и поддерживает сократительную функцию миокарда (Piotr Chrusciel, 2014). При этом триметазидин не влияет на частоту сердечных сокращений и артериальное давление.

Клинические эффекты триметазидина у пациентов со стабильной стенокардией заключаются в уменьшении частоты приступов и приема нитратов для их купирования, увеличении толерантности к нагрузкам, сохранении сократительной функции миокарда.

Согласно отчету Европейского агентства по лекарственным средствам, в котором оценивались препараты триметазидина (ЕМА, 2012), эти эффекты терапии были подтверждены в клинических исследованиях длительностью от 2 нед до 3 мес. Триметазидин проявлял антиишемические свойства и улучшал результаты лечения стабильной стенокардии как в режиме монотерапии, так и в различных комбинациях с препаратами гемодинамического действия (β-блокатором или антагонистом кальция).

Место триметазидина в современных рекомендациях по лечению стабильной ИБС

Согласно действующим рекомендациям Европейского кардиологического общества по ведению пациентов с ИБС (Montalescot G. et al., 2013), первую линию симптоматической антиангинальной терапии составляют препараты гемодинамического действия: нитраты, β-адреноблокаторы и антагонисты кальция. Ко второй линии отнесены препараты с метаболическими эффектами и другими механизмами действия, в том числе триметазидин.

В унифицированном клиническом протоколе оказания медицинской помощи пациентам с ИБС, утвержденном Министерством здравоохранения Украины в 2015 г., алгоритм выбора препаратов для купирования и профилактики приступов стенокардии полностью соответствует положениям европейских рекомендаций.

На сегодня позиции триметазидина в европейских рекомендациях и отечественном протоколе лечения

ИБС не ограничиваются дополнительным назначением при недостаточной эффективности препаратов первой линии. Вторая линия терапии становится первой у пациентов с непереносимыми побочными эффектами или противопоказаниями к приему β-блокаторов и антагонистов кальция. Триметазидин является альтернативой для назначения в качестве стартовой терапии, например, в случаях хронической ИБС на фоне артериальной гипотензии или синусовой брадикардии (частота сердечных сокращений <60 уд./мин), а также у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом.

Следует отметить, что сроки антиангинальной терапии ИБС не определены ни в европейских рекомендациях, ни в отечественном протоколе. Имеется в виду, что базисная терапия хронической ИБС является долгосрочной, то есть неопределенно длительной. Кроме приема короткодействующих нитратов для купирования приступов стенокардии, все остальные компоненты терапии направлены на предотвращение ишемии миокарда и приступов. Только при условии регулярного приема препаратов (как первой, так и второй линии) достигается максимально возможный контроль над симптомами стенокардии.

Стоимость лечения — фактор риска или залог успеха?

В необходимости неопределенно долго принимать препараты кроется причина низкой приверженности пациентов к назначенному лечению. Значимую роль играют также особенности национального менталитета — отрицание постоянного приема препаратов в пользу намного более популярного среди украинцев курсового лечения, однако главным препятствием для большинства пациентов служит сегодня экономическая составляющая терапии. В условиях отсутствия системы страховой медицины в Украине расходы на лечение тяжелым бременем ложатся на плечи больного и его семьи. Потенциал базисной антиангинальной терапии ИБС используется недостаточно в связи с ростом ее стоимости. Это касается как гемодинамического, так и метаболического компонентов. Типичные ситуации — недостаточная доза β-блокатора, злоупотребление дешевыми нитратами короткого действия и препаратами, содержащими валерьяну и барбитураты; курсовое лечение метаболитами без доказанной эффективности (АТФ, рибоксин) при игнорировании метаболических препаратов, входящих в протокол лечения ИБС. К сожалению, стоимость лекарства действительно становится дополнительным фактором риска для многих украинцев. И именно цена является основным критерием выбора препарата из представленных в аптеке. Наиболее доступным по цене среди триметазидинов модифицированного высвобождения является препарат ТРИДУКТАН МВ производства фармацевтического предприятия ООО «Фарма Старт».

Завод предприятия ООО «Фарма Старт» был спроектирован специалистами чешской инженеринговой компании Lab&Pharma, spol. s.r.o. и построен в соответствии с правилами надлежащей производственной практики (GMP). Все производственные участки предприятия успешно прошли инспекции американских (FDA), швейцарских и европейских регуляторных органов. С 1 октября 2015 г. завод ООО «Фарма Старт» стал частью швейцарской фармацевтической группы Acino Pharma AG, которая уже более 170 лет специализируется на разработке

и производстве высококачественных генерических и инновационных лекарственных средств, представленных в 80 странах мира (ЕМА).

Ежегодно фармацевтическое предприятие ООО «Фарма Старт» вкладывает значительные средства в научно-исследовательскую деятельность, расширяя возможности в области создания новых высокоэффективных лекарственных средств. Так, благодаря собственному научно-исследовательскому центру по разработке лекарственных средств по технологиям замедленного высвобождения украинские пациенты имеют возможность принимать таблетку не 3, а 2 раза в день, что упрощает схему лечения, тем самым улучшая качество жизни больных.

ТРИДУКТАН МВ — триметазидин пролонгированного действия. Особенностью ТРИДУКТАНА МВ является оригинальная, не имеющая аналогов восковая матрица. Пролонгированная форма позволяет сократить прием препарата до 2 раз в сутки — это удобно для пациента и повышает его приверженность к терапии. (Genissel P., 2004).

Предприятие ООО «Фарма Старт» не ограничилось выведением на украинский рынок доступного по цене препарата триметазидина. Расширение охвата пациентов с ИБС, артериальной гипертензией (АГ) и необходимой терапией стало возможным благодаря социальной программе «С заботой о соотечественнике». Ее суть состоит в том, что, приобретая в аптеке упаковку определенного препарата, покупатель дополнительно получает так называемую социальную упаковку. Для этого он должен взять у своего лечащего врача социальную карточку, где указаны аптеки города, принимающие участие в данной программе. Национальная программа «С заботой о соотечественнике» действует на всей территории Украины уже 9 лет и, в отличие от множества разовых акций других фармацевтических компаний, является бессрочной. Таким образом предприятие ООО «Фарма Старт» на деле реализует принцип делать качественное лечение доступным. Из кардиологической группы продуктов в программу входят ТРИДУКТАН МВ (триметазидин), КЛИВАС 10, КЛИВАС 20 (розувастатин), комбинированный препарат для лечения АГ ДИОКОРСОЛО (валсартан), ДИОКОР (валсартан+гидрохлортиазид), ДИФОРС (валсартан+амлодипин). Подробнее о программе можно узнать на официальном сайте предприятия «Фарма Старт» (<http://www.acino.ua/>).

Выводы

- Несмотря на заслуженные позиции гемодинамических препаратов первой линии и бурное развитие технологий реваскуляризации миокарда, в современной практике лечения ИБС остается еще много места для применения метаболической антиангинальной терапии с целью улучшения контроля симптомов и повышения качества жизни пациентов.

- Триметазидин является наиболее изученной молекулой метаболического действия с доказанными свойствами уменьшать частоту и выраженность симптомов стенокардии без влияния на параметры гемодинамики.

- Назначение триметазидина дополнительно к препаратам гемодинамического действия (β-блокаторам и антагонистам кальция) или в качестве альтернативной терапии при непереносимости препаратов первой линии полностью соответствует европейской стратегии ведения пациентов с хронической ИБС, а также отечественному клиническому протоколу.

- ТРИДУКТАН МВ — триметазидин соответствует европейским стандартам качества. Благодаря социальной инициативе производителя ТРИДУКТАН МВ остается самым доступным триметазидином модифицированного высвобождения на рынке Украины, что имеет решающее значение в улучшении контроля над стенокардией для многих пациентов.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

TRID-PUB-062016-004

Добавляет
ценность диагнозу



ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ

Лабораторная диагностика заболеваний соединительной ткани в первичной практике: алгоритм клиники Мейо

Ранняя диагностика и адекватная терапия могут отсрочить или предотвратить тяжелые последствия системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ) у многих пациентов. Диагностический алгоритм, разработанный специалистами всемирно известной клиники Мейо, помогает клиницистам рационально назначать лабораторные тесты иммунологической панели для исключения или подтверждения СЗСТ в условиях первичной практики.

Алгоритм клиники Мейо построен по принципу последовательного выполнения серологических тестов — от скрининговых до специфичных для отдельных нозологических форм, что повышает эффективность диагностики, исключает выполнение ненужных тестов и снижает стоимость обследования. Логическая последовательность выполняемых тестов основывается на эмпирических данных о вероятности обнаружения отдельных болезней-специфических антител в зависимости от уровней активности, полученных в двух первичных скрининговых тестах.

Первичные тесты

Два теста назначаются в первую очередь во всех случаях — тест на антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (А-ССР) и скрининговый тест на антиядерные антитела (АНА).

А-ССР высокоспецифичны для ревматоидного артрита (РА) — наиболее распространенного ЗСТ. В отличие от ревматоидного фактора, который имеет низкую специфичность в отношении РА, тест на А-ССР позволяет надежно дифференцировать РА от других ЗСТ. Вместе с тем этот тест не идеален для скрининга, так как положительный результат можно получить менее чем у 80% пациентов с РА, а отрицательный результат не исключает окончательно этот диагноз.

Отрицательный АНА-тест помогает исключить системную красную волчанку (СКВ) и склеродермию — два наиболее распространенных ЗСТ после РА. АНА-тест часто дает положительный результат при ЗСТ, но не может подтвердить диагноз конкретного заболевания, поэтому возникает необходимость в дополнительном тестировании на отдельные аутоантитела. В алгоритме клиники Мейо решение о назначении дополнительных (вторичных) тестов определяется величиной положительности АНА-теста. Хотя АНА-тест не является строго количественным, пороговое значение 3,0 Ед с вероятностью 90% указывает на то, что в анализируемой сыворотке крови присутствуют болезнь-специфические аутоантитела.

При отрицательных результатах тестов на А-ССР и АНА дальнейшее тестирование не требуется, и наличие СЗСТ с высокой достоверностью исключается. Если тест А-ССР положительный, а АНА-тест отрицательный или с результатом <3,0 Ед, дальнейшее тестирование также не требуется. При таком сочетании можно выставлять диагноз РА, если наблюдается характерная клиническая картина.

Вторичные тесты

1. Тест на антитела к двуспиральной (нативной) ДНК (dsDNA) — имеет высокую

специфичность для подтверждения диагноза СКВ. При пограничных результатах может быть дополнительно назначен тест на dsDNA методом иммунофлюоресцентного анализа на клетках *C. luciliae* (см. алгоритм).

2. Тест на антитела к экстрагируемым ядерным антигенам (АЕНА) включает набор для детекции шести аутоантител против мелких ядерных рибонуклеопротеинов и ферментов. Аутоантитела к этим антигенам являются важными серологическими маркерами отдельных ЗСТ — синдрома Шегрена, СКВ, склеродермии, полимиозита, смешанного ЗСТ. Скрининговый АЕНА-тест определяет наличие одного или нескольких антител в одном образце крови.

3. Тест на антитела к центромерам: положительный результат свидетельствует в поддержку диагноза CREST-синдрома (кальциноз, синдром Рейно, расстройство моторики пищевода, склеродактилия и телеангиэктазии).

4. Тест на антитела к рибосомальному протеину — еще один специфичный тест в поддержку диагноза СКВ с поражением центральной нервной системы.

При отрицательных результатах всех вторичных тестов дальнейшее тестирование не показано, диагноз ЗСТ с высокой достоверностью исключается.

Третичные тесты

На третьем шаге алгоритма могут быть выполнены тесты на отдельные компоненты АЕНА.

— Антитела к RNP могут обнаруживаться при СКВ и смешанном ЗСТ. Обнаружение анти-RNP при отсутствии в крови анти-dsDNA и антител к другим ЕНА подтверждает диагноз смешанного ЗСТ со специфичностью положительного результата от 84 до 100%.

— Антитела к Sm имеют высокую специфичность в диагностике СКВ. Тест дает менее 5% положительных результатов у пациентов с другими ЗСТ. Вместе с тем ему не хватает чувствительности, это антитело определяется примерно у 30% пациентов с документированной СКВ.

— Антитела к SS-A/Ro обнаруживаются с разной частотой при нескольких ЗСТ, включая синдром Шегрена, СКВ и РА. При изолированном обнаружении или в сочетании с антителами к SS-B указывают на диагноз синдрома Шегрена.

— Антитела к SS-B/La редко обнаруживаются изолированно, преимущественно их можно выявить в сочетании с антителами к SS-A. Положительный тест на SS-B наблюдается примерно у 60% пациентов с синдромом Шегрена, а также возможен у пациентов с СКВ.

— Антитела к Scl 70 реагируют с ферментом ДНК-топоизомеразой I и являются высокоспецифичным маркером склеродермии, хотя, подобно другим антителам к ЕНА, характеризуются низкой чувствительностью.

— Антитела к Jo1 связываются с ферментом гистидил-тРНК-синтетазой и являются высокоспецифичным маркером полимиозита, хотя обнаруживаются лишь у 20% пациентов с этим диагнозом. Выявление этого маркера указывает на тяжелое течение заболевания с развитием легочного фиброза.

Хотя серологическое тестирование помогает при обследовании пациентов с подозрением на ЗСТ, ни один из тестов на аутоантитела не обладает достаточной специфичностью для постановки точного диагноза при отсутствии клинической информации. Поэтому лабораторные результаты всегда следует интерпретировать с учетом клинической картины. У некоторых пациентов с классическими симптомами ЗСТ и положительным результатом скринингового АНА-теста не выявляются болезнь-специфические антитела. Пациенты с неревматическими заболеваниями также могут иметь положительные результаты АНА-теста при отсутствии специфичных антител. С другой стороны, даже высокоспецифичные аутоантитела, такие как А-ССР и анти-dsDNA, могут выявляться у пациентов без достаточных клинических проявлений для постановки диагноза РА или СКВ.

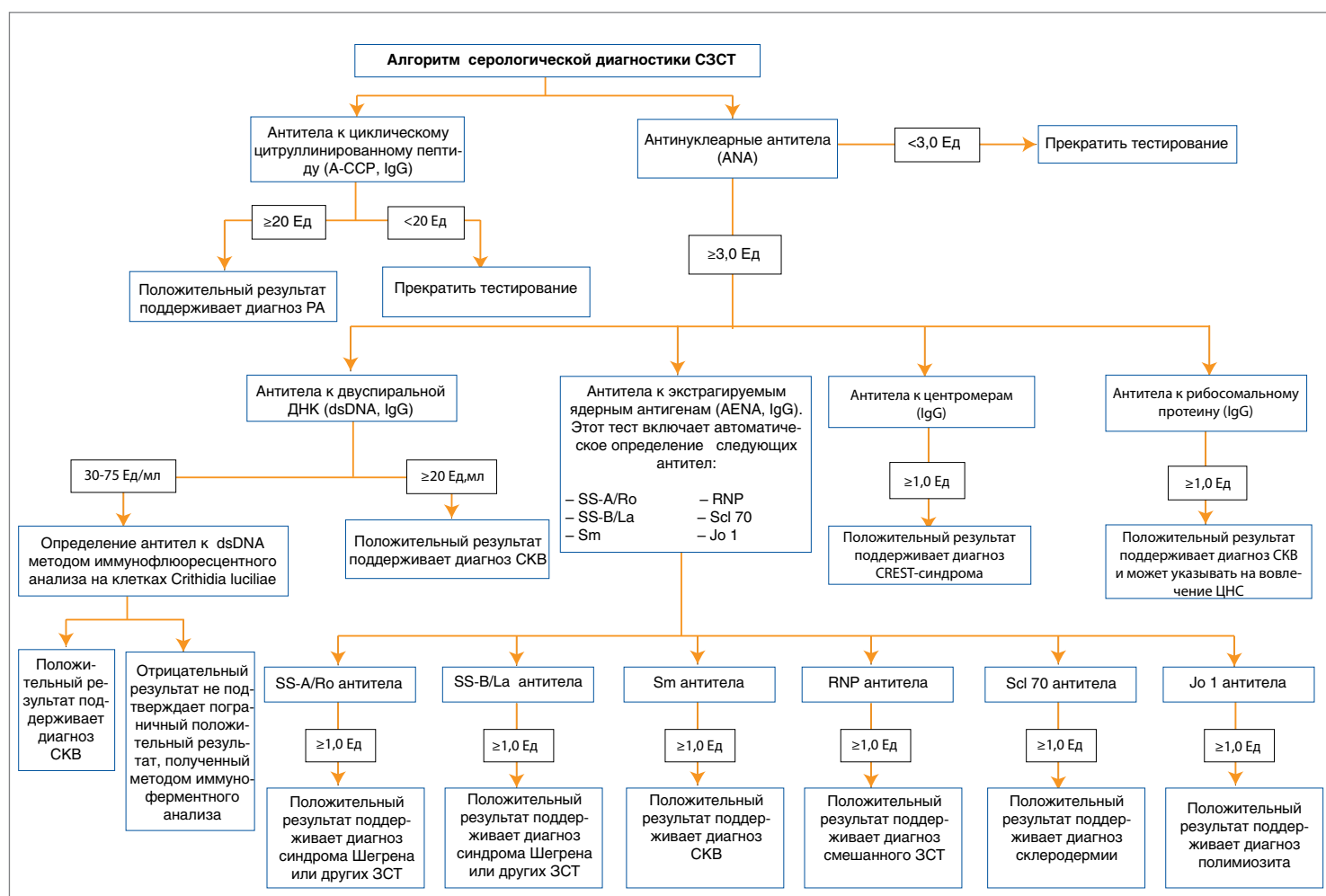


Рис. Алгоритм серологической диагностики СЗСТ клиники Мейо

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

По материалам www.mayomedicallaboratories.com





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



20000
ЛІКАРІВ



72 медичні
лабораторії
у 16 країнах Європи



Інформаційна підтримка
та зручні онлайн-сервіси
для лікарів і пацієнтів

0 800 50 70 30 безкоштовно
з усіх номерів

044 20 500 20

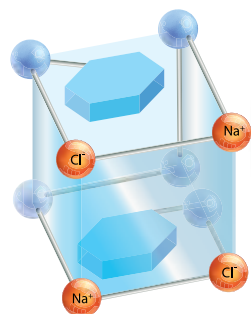
www.synevo.ua

 [synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)

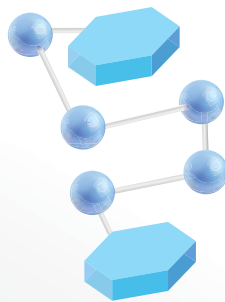


Единственный глюкозамин, эффективность которого в лечении остеоартроза доказана клиническими исследованиями¹

Дона – патентованный кристаллический глюкозамин сульфат (пКГС), стабильное соединение²



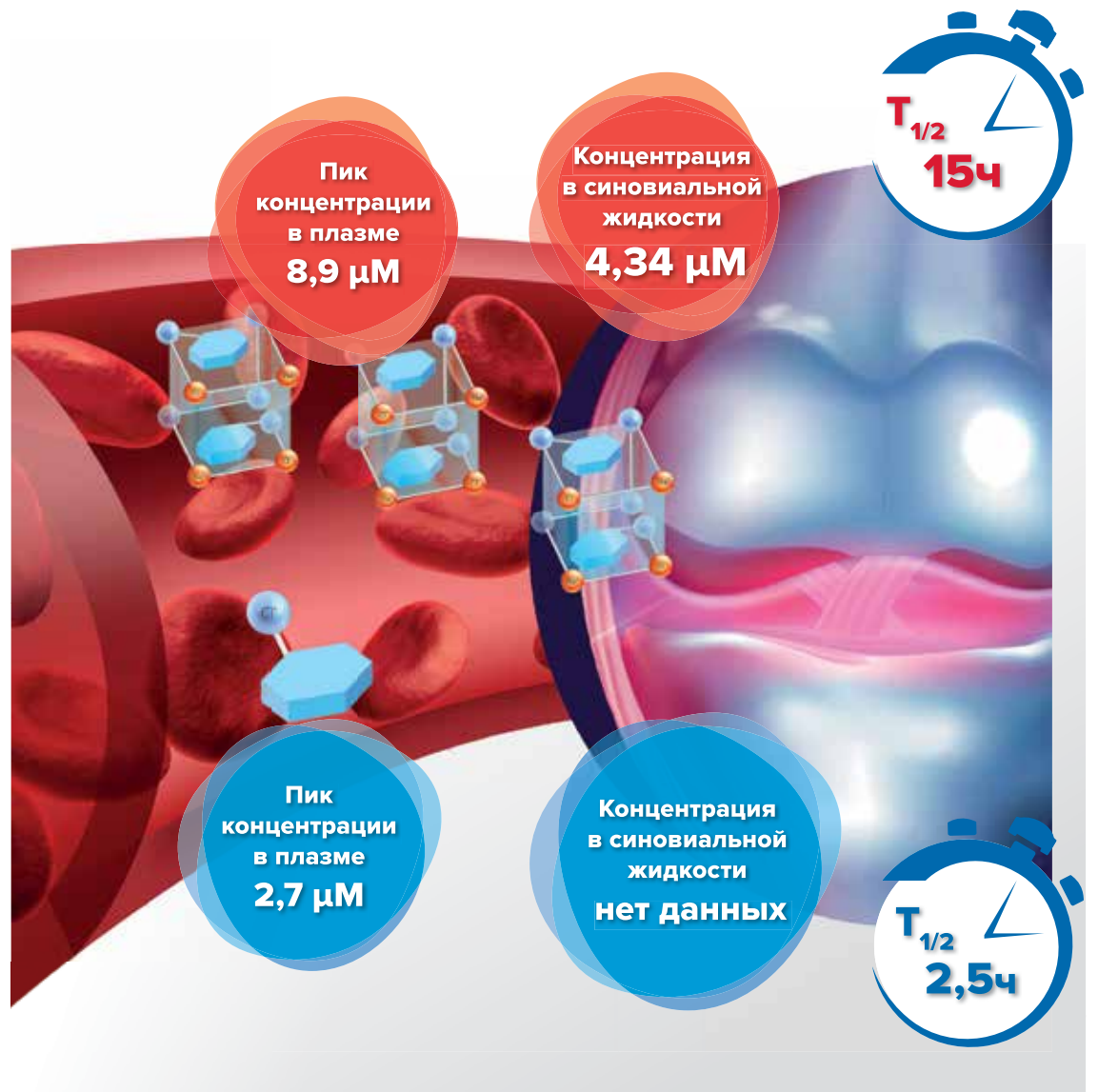
1500 мг



Глюкозамина сульфат нестабильное соединение

1500 мг

Глюкозамина гидрохлорид³



Только пКГС достигает эффективной концентрации и имеет необходимый период полувыведения



ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДОНА® (DONA®)

Склад: діюча речовина: 1 саше містить кристалічного глюкозаміну сульфату 1884 мг, еквівалентного 1500 мг глюкозаміну сульфату та натрію хлориду 384 мг; допоміжні речовини: аспартам (Е 951), сорбіт (Е 420), кислота лимонна безводна, макрогол 4000. **Лікарська форма.** Порошок для орального розчину. **Основні фізико-хімічні властивості:** білий кристалічний порошок без запаху. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ М01А Х05. **Показання.** Лікування симптомів остеоартриту, тобто болю і функціонального обмеження. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до глюкозаміну або до будь-якої із допоміжних речовин; порушення функцій печінки та нирок у стадії декомпенсації, схильність до кровотеч. Порошок для орального розчину містить аспартам і тому протипоказаний пацієнтам із фенілкетонурією. **Препарат ДОНА® не можна застосовувати пацієнтам з алергією на молюски, оскільки діюча речовина отримана із молюсків.** **Побічні реакції.** Критерії оцінки частоти розвитку побічної реакції лікарського засобу: дуже часто – $\geq 1/10$, часто – від $\geq 1/100$ до $\leq 1/10$, нечасто – від $\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$, рідко – від $\geq 1/10000$ до $\leq 1/1000$, дуже рідко – $\leq 1/10000$, невідомої частоти – частота не може бути оцінена з доступних даних. З боку травної системи: часто – біль у животі, метеоризм, диспепсія, діарея, запор, нудота; з боку нервової системи: часто – головний біль, сонливість, втомлюваність; невідомої частоти – запаморочення; з боку імунної системи: невідомої частоти – алергічні реакції; з боку органів зору: невідомої частоти – розлади зору; з боку шкіри та її структур: нечасто – еритема, свербіж, висипання; невідомої частоти – ангіоневротичний набряк, кропив'янка, випадання волосся. **Термін придатності.** З роки. Дата закінчення терміну дії дійсна тільки для продукції у неушкодженій заводській упаковці у випадку її правильного зберігання. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С. **Упаковка.** Саше з тришарового матеріалу, який складається з паперу/алюмінію/поліетилену, сплавлених разом нагріванням з чотирьох сторін. По 20 або 30 саше у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Роттафарм Лтд., Ірландія. Р.П. UA/0878/01/01 до 03.07.2019, UA/4178/01/01 до 22.11.2015.

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ.

Література. 1. Roman-Blas J.A., Castaneda S., Largo R., Herrero-Beaumont G. Glucosamine sulfate for knee osteoarthritis: science and evidence-based use. Therapy. 2010, Nov;7(6):591-604. 2. Persiani S., Roda E., Rovati L.C., Locatelli M., Giacovelli G., Roda A. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. Osteoarthritis Cartilage. 2005 Dec;13(12):1041-9. 3. Jackson C.G., Plaas A.H., Sandy J.D., Hua C., Kim-Rolands S., Barnhill J.G., Harris C.L., Clegg D.O. The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination. Osteoarthritis Cartilage. 2010 Mar;18(3):297-302.

МЕДА Фармасьютікалз Світселенд ГмбХ
Представительство в Украине и странах СНГ
01054, г. Киев, ул. О. Гончара, 57-Б, этаж 6.
www.meda.ua