



№ 5 (48)
листопад 2016 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

Кардіологія

Ревматологія

Кардіохірургія



Член-корреспондент
НАМН України
Александр Пархоменко

Как не пополнить статистику кровотечений, применяя оральные антикоагулянты?

Читайте на сторінці **28**



Член-корреспондент
НАМН України, профессор
Борис Тодуров

Диагностика и лечение ТЭЛА: точка зрения кардиохирурга

Читайте на сторінці **36**



Доктор медичних наук,
професор
Вікторія Приходько

Артеріальна гіпертензія у похилому віці: особливості перебігу та лікування

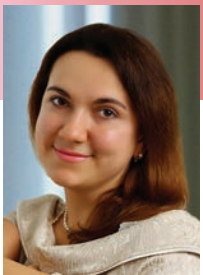
Читайте на сторінці **48**



Доктор медичних наук,
професор
Ирина Князькова

К вопросу о диагностике ревматической полимиалгии

Читайте на сторінці **68**



Кандидат медичних наук
Оксана Левчишина

Аневризми коронарних артерій: аналіз клінічних випадків

Читайте на сторінці **66**

Я

КАРДІОМАГНІЛ

Вибір, підказаний серцем

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

Діюча речовина: кислота ацетилсаліцилова. **Лікарська форма:** табл., в'ягліковою оболонкою, містить 75 мг кислоти ацетилсаліцилової. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Код АТХ B01A C06. **Фармакологічні властивості.** Ацетилсаліцилова кислота (АСК) є анальгетичним, протизапальним та жарознижувальним і антиагрегантним засобом. **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 присутні фактори ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи. **Протипоказання.** Пептичність до компонентів препарату, астма, спричинена застосуванням саліцилатів або НПЗП в анамнезі, гострі печінкові захворювання, геморагічний діатез, ниркова, печінкова і серцева недостатність тяжкого ступеня, комбінація з метотрексатом. **Побічні реакції.** Шлунково-кишкові розлади: часті прояви та симптоми диспепсії, біль в епігастральній ділянці та абдомінальний біль. Внаслідок антиагрегантної дії на тромбоцити ацетилсаліцилова кислота може асоціюватися з ризиком розвитку кровотеч, подовженням часу кровотечі. Реакції підвищеної чутливості, включаючи астматичний стан, шкірні реакції легкого або середнього ступеня, а також з боку респіраторного тракту, шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи, включаючи такі симптоми, як висипання, кропив'янка, набряк, свербіж, риніт, закладення носа, серцево-дихальна недостатність і дуже рідко — тяжкі реакції, включаючи анафілактичний шок. **Категорія відпуску.** Без рецепта — 30 таблеток, за рецептом — 100 таблеток. **Р. л. МОЗ України:** Кардіомагніл: UA/10141/01/01 від 15.01.2015 №11. **Виробник.** Тakeda ІмбХ, місце виробництва Оранієнбург. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Тakeda Україна» за тел.: (044) 390 0909. 1. Інструкція для медичного застосування препарату Кардіомагніл. 2. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. J Hypertension 2013; 34: 2949–3003. 3. Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Older Adults: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation. 2013;128. 4. Реєстраційне посвідчення на лікарський препарат UA/10141/01/01 від 15.01.2015 №11. АНА (American Heart Association) — Американська асоціація серця, ESC (European Society of Cardiology) — Європейське товариство кардіологів. ТОВ «Тakeda Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

КОПЛАВІКС®

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

Тривала прихильність до подвійної антитромбоцитарної терапії — ключовий фактор зниження ризику атеротромботичних подій^{2,3}



ЗРУЧНІСТЬ ЛІКУВАННЯ:

зменшення кількості та кратності прийому таблеток^{2,4}

ПІДВИЩЕННЯ ПРИХИЛЬНОСТІ

пацієнтів до лікування^{2,4}

Клінічні характеристики⁴.

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

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

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

¹ Інструкція для медичного застосування препарату КОПЛАВІКС®, РП № UA/11680/01/02, Наказ МОЗ України № 53 від 01.02.2016. ² Bollati M., Gaita F., Anselmino M. Vascular Health and Risk Management, 2011;7: 23–30.

³ Lim S. et al. Clin Drug Investig. 2015; 35:833–842. ⁴ Deharo P. et al. International Journal of Cardiology 172 (2014) e1–e2

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

Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилинська, 48–50а,

тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

SAUA.CLO.16.07.0356

SANOFI 

XVII Национальный конгресс кардиологов Украины: истории украинской кардиологии посвящается...

С 21 по 23 сентября в Киеве проходил XVII Национальный конгресс кардиологов Украины, посвященный двойному юбилею – 80-летию создания ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» Национальной академии наук Украины» (г. Киев) и 140-летию со дня рождения основателя учреждения, известного ученого и врача, академика Н.Д. Стражеско.

Особое значение этому масштабному кардиологическому форуму придал тот факт, что конгресс состоялся в Год сердца в Украине. Есть все основания надеяться, что данная инициатива привлечет внимание общества и власти к одной из наиболее острых медицинских проблем нашего государства – угрожающе высокому уровню сердечно-сосудистой заболеваемости среди украинских граждан.

Директор ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», академик НАМН Украины, вице-президент НАМН Украины, президент Ассоциации кардиологов Украины, профессор Владимир Николаевич Коваленко на одном из заседаний представил проект государственной Программы по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и реабилитации пациентов на 2017–2021 гг. Основной акцент в концепции сделан на высокоэффективных медицинских вмешательствах, использование которых позволяет сохранять трудовую и социальную активность кардиологических пациентов, снижает их потребность в стационарной помощи, обеспечивая тем самым социально-экономический эффект. Доля ССЗ в структуре причин общей смертности в Украине составляет 68%, то есть 2 из 3 пациентов умирают от кардиоваскулярных катастроф. Ежегодно жертвами указанных патологий становятся 400 тыс. украинцев (каждый день инфаркты миокарда, инсульты и связанные с ними осложнения уносят жизни 1100 человек). Влияние на уровень смертности вследствие ССЗ обеспечивается путем их ранней диагностики, повышения эффективности экстренной медицинской помощи на догоспитальном этапе, усовершенствования методов инвазивной аритмологии, неотложной кардиохирургии, urgentных интервенционных вмешательств.

В.Н. Коваленко отметил, что сегодняшние возможности влияния на показатели заболеваемости и смертности при ССЗ во многом обусловлены самоотверженным трудом многих поколений терапевтов и кардиологов. Гениальные врачи, талантливые педагоги и организаторы – все они оставили нам богатое наследие, ценность которого сложно переоценить. Один из этих замечательных людей и ученых – академик Николай Дмитриевич Стражеско, корифей украинской медицины, чье имя неразрывно связано с Институтом кардиологии. Помнят и чтут в учреждении и тех выдающихся личностей, с которыми многим его сотрудникам посчастливилось работать, – Николая Михайловича Амосова, Александра Иосифовича Грицюка, Любовь Трофимовну Малую. Все они прокладывали дорогу к высокой цели – спасению человеческой жизни, цели, которая в официальных документах обозначается сухой формулировкой «снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности». К сожалению, уже нет среди нас Владимира Алексеевича Боброва, возглавлявшего в свое время Институт кардиологии; ушел из жизни Геннадий Васильевич Кнышов – и сегодня так не хватает горячих дискуссий, которые он инициировал на заседаниях конгресса. Эти люди посвятили свою жизнь развитию кардиологической науки, участвовали в создании базиса, на котором в настоящее время столь уверенно осваиваются современные технологии.

«Наш долг – беречь и развивать традиции, заложенные предшественниками и талантливыми современниками, сохранить способность сочувствовать людской боли и стремление привнести в этот мир хотя бы немного добра. Ведь кардиологи – это врачи, которые лечат сердце,

а сердце – символ души», – резюмировал В.Н. Коваленко.

Памяти члена-корреспондента НАМН Украины, профессора В.А. Боброва было посвящено выступление заведующей кафедрой кардиологии Национальной академии последилового образования (НМАПО) им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Марины Николаевны Долженко.

Спикер отметила, что история становления кафедры кардиологии НМАПО им. П.Л. Шупика неразрывно связана с развитием отрасли в Украине. Кафедра кардиологии (тогда – кафедра терапии № 2) была основана еще в 1936 г. академиком Н.Д. Стражеско. После Второй мировой войны, в 1949 г., научная работа на кафедре была возобновлена благодаря усилиям профессора А.Л. Михнева (одного из руководителей Института кардиологии). Спустя 20 лет, в 1969 г., кафедра терапии получила статус кафедры кардиологии, с 1985 по 2012 г. ее возглавлял профессор В.А. Бобров. Он внес огромный вклад в развитие кардиологической науки, под авторством ученого опубликовано более тысячи научных работ и 35 монографий, разработано множество учебных программ и пособий по последиловому обучению терапевтов и кардиологов, получено 25 патентов на изобретения, под руководством ученого подготовлено 40 докторов наук и 80 кандидатов наук.

В настоящее время ученики профессора В.А. Боброва возглавляют подразделения в научно-исследовательских институтах, кафедры, отделения в лечебных учреждениях



Киева и регионов, передавая опыт, знания и многолетние традиции уже своим воспитанникам. «Многие высококвалифицированные специалисты, работавшие бок о бок с В.А. Бобровым, в настоящее время являются гордостью Института кардиологии. Верю, что в самые лучшие моменты своей профессиональной карьеры мы вспомним тех, кто способствовал нашему становлению и подарил ощущение причастности к чему-то поистине великому и значительному», – выразила надежду М.Н. Долженко.

Главный внештатный специалист Министерства здравоохранения (МЗ) Украины по специальности «Кардиология», ведущий научный сотрудник отдела интервенционной кардиологии ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Максим Юрьевич Соколов проанализировал работу по усовершенствованию системы оказания помощи пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) в Украине и результаты внедрения проекта «Региональные реперфузионные сети».

Докладчик отметил четкую тенденцию к увеличению частоты реперфузионных вмешательств при STEMI в Украине. Важно, что в их структуре увеличивается доля высокотехнологических методов, то есть первичных стентирований коронарных артерий. В 2015 г. реперфузионные вмешательства были проведены 47,8% пациентов со STEMI, повышение данного показателя произошло за счет увеличения количества первичных коронарных вмешательств (ПКВ), что соответствует общемировым тенденциям. Значимую роль в изменении ситуации в области оказания высокотехнологической помощи пациентам со STEMI в Украине играет участие нашей страны



в европейской инициативе Stent for life, цель которой – повышение доступности ПКВ для данного контингента больных. В рамках программы с 2011 г. в Украине проводится работа по реализации проекта «Региональные реперфузионные сети». К настоящему времени число клиник, где выполняются вмешательства на коронарных сосудах, увеличилось до 30; в 25 учреждениях оказывают ургентную помощь пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС), из них в 12 помощь предоставляют круглосуточно с использованием ПКВ. За годы работы проекта созданы региональные реперфузионные сети в 8 областях страны, в некоторых из них наблюдается тенденция к снижению летальности при STEMI.

В Украине остро стоит проблема несвоевременной диагностики и начала лечения STEMI, что в значительной степени обусловлено поздними обращениями пациентов с ОКС за медицинской помощью. Это снижает возможности эффективного лечения и уменьшения риска смерти у больных со STEMI. Социальная реклама и информирование населения о симптомах ОКС и поведении при этих симптомах относятся к первоочередным задачам государства; организаторы системы здравоохранения должны тщательно продумать алгоритм оказания неотложной помощи при ОКС с учетом региональных особенностей. Например, в городах, где есть возможность осуществления ургентных ПКВ (организованы реперфузионные центры, работающие в режиме 24/7), следует обеспечить максимальную доступность этой процедуры для пациентов со STEMI, а в отдаленных районах с ограниченной транспортной сетью – шире использовать возможности тромболитической терапии.

Программа конгресса была чрезвычайно насыщенной и включала множество научных секций, посвященных вопросам диагностики и лечения не только широко распространенных, но и редких ССЗ, тем самым продемонстрировав, что в современной кардиологии нет второстепенных проблем и необходимо самоотверженно бороться за жизнь каждого пациента.

Одним из редких ССЗ является легочная гипертензия (ЛГ), характеризующаяся тяжелым течением и высокой частотой летальных исходов. Вопросы диагностики и лечения ЛГ были рассмотрены на пленарном заседании с участием не только кардиологов, кардиохирургов и пульмонологов, занимающихся ведением взрослых пациентов, но и экспертов, специализирующихся на лечении детей.

Переполненная аудитория НСК «Олимпийский» красноречиво свидетельствовала об актуальности этой темы для практикующих врачей, несмотря на то что распространенность идиопатической ЛГ, по данным литературы, составляет 2–3 случая на 1 млн населения.

Продолжение на стр. 9.



ТРИТАЦЕ®

Раміприл



24
ГОДИНИ
КОНТРОЛЬ
АТ*

86%
пацієнтів
досягають
цільового
рівня
АД¹

1
таблетка
на добу*



ТРИТАЦЕ® (раміприл)

Лікарська форма. Таблетки 5мг, 10 мг.

Клінічні характеристики

Показання. Лікування артеріальної гіпертензії. Профілактика серцево-судинних захворювань: зниження серцево-судинної захворюваності та смертності у пацієнтів з:

- вираженим серцево-судинним захворюванням атеротромботичного генезу (наявність в анамнезі ішемічної хвороби серця чи інсульту або захворювання периферичних судин);
- діабетом, котрі мають принаймні один фактор серцево-судинного ризику (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Лікування захворювання нирок:

- початкова клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність мікроальбумінурії;
- виражена клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність мікроальбумінурії, у пацієнтів принаймні з одним фактором серцево-судинного ризику (див. розділ «Фармакологічні властивості»);
- виражена клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність мікроальбумінурії > 3 г/доба (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Лікування серцевої недостатності, яка супроводжується клінічними проявами. Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда: зменшення смертності під час гострої стадії інфаркту міокарда у пацієнтів з клінічними ознаками.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, які входять до складу препарату, чи до інших інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворюючого ферменту) (див. розділ «Склад»). Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (спадкового, ідіопатичного або раніше перенесеного на тлі застосування інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II). Значний двосторонній стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії за наявності єдиної функціонуючої нирки. Період вагітності (див. розділ «Використання в період вагітності та годування груддю»). Раміприл не слід застосовувати пацієнтам з артеріальною гіпотензією або гемодинамічно нестабільними станами.

Побічні реакції. Профіль безпеки препарату Тритаце® містить дані про постійний кашель і реакції, викликані артеріальною гіпотензією. До серйозних побічних реакцій відносяться ангіоневротичний набряк, гіперкаліємія, порушення функції печінки або нирок, панкреатит, тяжкі реакції з боку шкіри та нейропенія/агранулоцитоз.

Регістраційне посвідчення: № UA/9141/01/02, № UA/9141/01/03. Наказ МОЗ України № 336 від 12.06.2015.

ТРИТАЦЕ ПЛЮС® (раміприл/гідрохлоротиазид)

Лікарська форма. Таблетки 5мг/12,5мг, 10 мг/12,5мг.

Клінічні характеристики

Показання. Лікування артеріальної гіпертензії. Застосування цієї фіксованої комбінації показане пацієнтам, у яких артеріальний тиск не контролюється належним чином при монотерапії раміприлом або гідрохлоротиазидом.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини раміприлу або до інших інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворюючого ферменту), гідрохлоротиазиду, інших тiazидних діуретиків, сульфаніламідів або до будь-якої з допоміжних речовин, які входять до складу препарату (див. розділ «Склад»). Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (спадкового, ідіопатичного або раніше перенесеного на тлі застосування інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II). Застосування методів екстракорпоральної терапії, в результаті чого відбувається контакт крові з негативно зарядженими поверхнями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Значний двосторонній стеноз ниркових артерій або односторонній стеноз ниркової артерії за наявності єдиної функціонуючої нирки. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв.) у пацієнтів, яким не проводиться гемодіаліз. Клінічно значущі порушення електролітного балансу, перебіг яких може погіршуватися під час лікування препаратом (див. розділ «Особливості застосування»). Тяжке порушення функції печінки, печінкова енцефалопатія.

Побічні реакції. Профіль безпеки препарату раміприл + гідрохлоротиазид містить дані про побічні ефекти, які виникають внаслідок артеріальної гіпотензії та/або зменшення ОЦК внаслідок збільшення діурезу. Діюча речовина раміприл може спричинити постійний кашель, тоді як діюча речовина гідрохлоротиазид може порушувати метаболізм глюкози, жирів і сечової кислоти. Обидві речовини мають необоротну дію на рівень калію у плазмі крові. До тяжких побічних реакцій належать ангіоневротичний набряк або анафілактоїдні реакції, порушення функції печінки або нирок, панкреатит, тяжкі реакції з боку шкіри та нейропенія/агранулоцитоз.

Регістраційне посвідчення: № UA10164/01/01, № UA 10165/01/01. Наказ МОЗ України № 730 від 17.10.2014.

*Інструкція для медичного застосування препарату ТРИТАЦЕ® та ТРИТАЦЕ ПЛЮС®.

1 Kaplan NM et al. The CARE study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11,100 patients. Clin Ther 1999; 18: 658-670.

Інформація для публікації у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, та для розповсюдження на науково-практичних конференціях.

Інформація надана в скороченому вигляді. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жилианська 48-50 А; тел.: +38 (044) 354 20 00, факс +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

SAUA.RAM.16.10.0584

Ведение пациентов с артериальной гипертензией на фоне сопутствующей патологии: аспекты доказательной медицины

По материалам XVII Национального конгресса кардиологов Украины (21-23 сентября, г. Киев)

О значительном повышении сердечно-сосудистого риска при наличии сопутствующей патологии у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) сегодня знают все врачи. Однако всегда ли в реальной клинической практике на самых первых этапах лечения назначается именно тот антигипертензивный препарат, который не только снижает артериальное давление (АД), но и замедляет прогрессирование сопутствующих заболеваний, ухудшающих прогноз больного?

К сожалению, ответ на этот вопрос пока отрицательный, и опыт показывает, что пациенты с АГ высокого риска могут на протяжении долгого времени получать терапию, которая не обеспечивает ни эффективного контроля АД, ни защиты органов-мишеней. Экстренная госпитализация таких больных с симптомами гипертонического криза, острого коронарного синдрома или инсульта — лишь вопрос времени. Один из многочисленных подобных клинических случаев был рассмотрен в ходе научной дискуссии, в которой принял участие **руководитель отдела симптоматических артериальных гипертензий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Николаевич Сиренко.**



Пациент П., 56 лет, был экстренно госпитализирован в связи с жалобами на одышку, сердцебиение, боли в сердце, повышение АД до 200/140 мм рт. ст. При сборе анамнеза установлено, что анамнез АГ — длительный (20 лет) с повышением уровня АД до 150-170/95-110 мм рт. ст.

Антигипертензивную терапию принимает нерегулярно, чаще всего — комбинацию каптоприла и гидрохлортиазида или комбинацию резерпина с непрессолом (Адельфан); иногда — отдельно мочегонные препараты.

Отмечает ухудшение состояния в течение последней недели: появились одышка и сердцебиение, уровень АД не снижался при приеме антигипертензивных препаратов. Впервые появились боли в области сердца.

При проведении электрокардиографического (ЭКГ) исследования ишемические изменения не выявлены, тропониновый тест отрицательный. После оказания неотложной медицинской помощи (фуросемид внутривенно (в/в), нитраты в/в, ингаляции кислорода) пациент переведен в отделение симптоматических артериальных гипертензий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины.

Результаты эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования: левое предсердие (ЛП) — 4,1 см; конечный диастолический объем — 180 мл; конечный систолический объем — 71 мл; фракция выброса — 39%; индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) — 145 г/м², систолическое давление в легочной артерии — 42 мм рт. ст.

Среднее АД за сутки, по результатам суточного мониторингирования АД (СМАД), составило 168/105 мм рт. ст.; средние показатели днем — 170/110 мм рт. ст.; средние показатели ночью — 162/99 мм рт. ст.

Результаты лабораторных исследований: глюкоза крови — 7,5 ммоль/л; общий холестерин крови — 5,6 ммоль/л; триглицериды — 1,7 ммоль/л; креатинин — 187 ммоль/л; калий — 4,6 ммоль/л; экскреция альбумина с мочой — 250 мг/сут; расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — 33 мл/мин; мочевиновая кислота крови — 650 мкмоль/л.

Таким образом, перед нами — пациент с высокими цифрами АД (без ночного снижения), признаками гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), увеличенным ЛП, кардиальной астмой, вызванной перегрузкой левых отделов сердца и систолической дисфункцией ЛЖ. Кроме того, у пациента имеются дополнительные значимые факторы риска: гиперхолестеринемия, сахарный диабет (СД) 2 типа, гиперурикемия и хроническая болезнь почек (ХБП) стадия III Б.

Результаты оценки сердечно-сосудистого риска пациента по шкале SCORE свидетельствуют, что пациент П. относится к категории очень высокого риска и нуждается в подборе адекватной антигипертензивной терапии для эффективного контроля АД и замедления прогрессирования уже имеющих поражений органов-мишеней — сердца и почек. Следует также отметить, что пациент долгое время принимал тиазидные диуретики в составе назначенных антигипертензивных комбинаций, несмотря на наличие противопоказаний в виде метаболических нарушений.

Итак, мы должны выбрать эффективный антигипертензивный препарат, который будет удерживать целевой уровень АД на протяжении суток, оказывать кардио- и ренопротекторный эффекты и не усугублять метаболические нарушения. При этом мы должны ориентироваться

не только на европейские рекомендации по лечению АГ, но и на рекомендации по лечению ХБП и сердечной недостаточности (СН), учитывая наличие поражений почек и систолической дисфункции. В настоящее время эффективная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) рассматривается как один из обязательных аспектов лечения пациентов с АГ, ишемической болезнью сердца (ИБС), СН, ХБП, СД. Следовательно, основой антигипертензивной терапии в рассматриваемой клинической ситуации должен быть блокатор РААС (табл.). Наш выбор был сделан в пользу ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) рамиприла.

Рамиприл — один из пяти иАПФ, включенных в перечень рекомендуемых препаратов данной группы для лечения СН (ESC, 2016). Это препарат, обладающий огромной доказательной базой, которая в свое время использовалась для разработки ключевых рекомендаций в области лечения АГ, ИБС, СН.

Если проанализировать доказательную базу рамиприла, то становится очевидным, что препарат продемонстрировал многочисленные органопротекторные эффекты и влияние на исходы у пациентов с АГ на всех этапах сердечно-сосудистого континуума — от эндотелиальной дисфункции до СН (рис.).

SECURE — антиатеросклеротический (замедление утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий).

Таким образом, назначая рамиприл пациенту с АГ и множественными значимыми факторами риска, мы можем эффективно контролировать АД и одновременно влиять на сердечно-сосудистый риск и прогноз больного.

Однако антигипертензивная терапия у такого больного не может ограничиваться одним препаратом. Очевидно, что целесообразным будет назначение второго компонента, и согласно современным европейским рекомендациям по лечению СН им должен быть антагонист кальция амлодипин.

Учитывая сопутствующую систолическую дисфункцию, в схему назначений пациента, помимо рамиприла (Тритаце®) 10 мг 1 р/сут и амлодипина 10 мг 1 р/сут, был включен петлевой диуретик фуросемид 40-80 мг (утренний прием), бета-адреноблокатор бисопролол 5 мг/сут, а также блокатор альдостерона спиронолактон 50 мг/сут.

Следует обратить внимание, что фуросемид был назначен для ежедневного постоянного приема, и это стандартный подход в отличие от того, который мы нередко наблюдаем в реальной практике (прием диуретика 1-2 р/нед или курсами) и который ничем не оправдан.

Профессор Ю.Н. Сиренко отметил, что терапия рамиприлом в комбинации с амлодипином позволила эффективно контролировать АД у пациента на протяжении суток без резких колебаний: результаты СМАД через месяц после начала лечения продемонстрировали удержание систолического АД на уровне не выше 140 мм рт. ст.

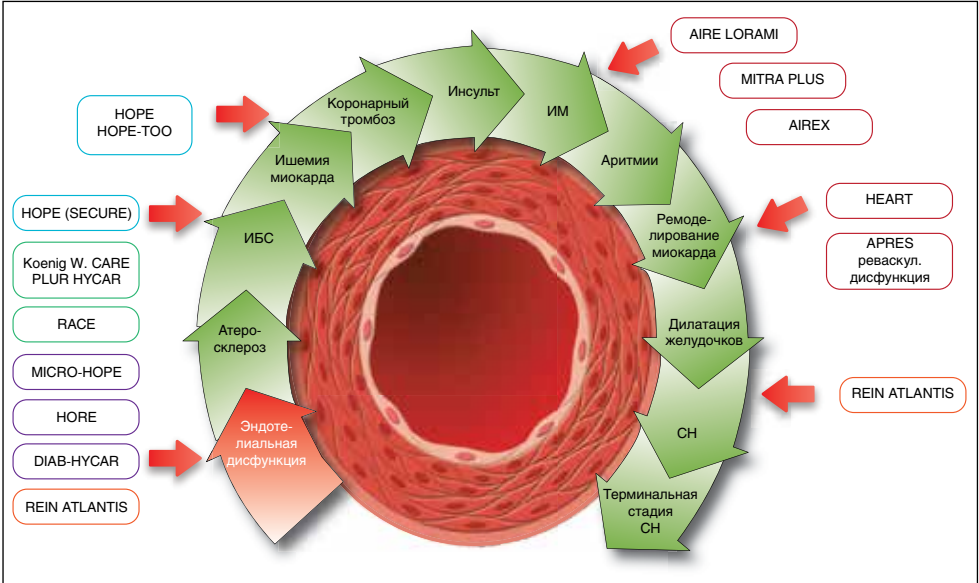


Рис. Эффекты рамиприла изучены на всех этапах сердечно-сосудистого континуума

Благоприятное влияние рамиприла на суточный профиль АД, в частности его способность эффективно снижать АД ночью, были показаны в исследовании CARE с участием более 11 тыс. пациентов с мягкой и умеренной АГ, лечившихся в условиях реальной амбулаторной практики.

Способность рамиприла эффективно контролировать АД на протяжении суток подтверждена и в масштабном исследовании HOPE, в котором рамиприл назначали на ночь в дозе 10 мг/сут. Но самым главным результатом этого исследования стало снижение риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений — инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и смерти у пациентов высокого риска. Данные эффекты рамиприла сохранялись и в подгруппе пациентов с СД, что свидетельствует в пользу выбора препарата у пациентов с нарушениями углеводного обмена. Результаты этого исследования в свое время повлияли на международные рекомендации по лечению больных высокого сердечно-сосудистого риска — с АГ, ИБС, СД, а рамиприл стал золотым стандартом в лечении таких пациентов.

Для рамиприла получены убедительные доказательства наличия органопротекторных свойств: в исследованиях HUCAR и RACE продемонстрирован кардиопротекторный эффект препарата (регрессия ГЛЖ); в исследовании REIN — ренопротекторный (замедление развития терминальной почечной недостаточности и перехода на гемодиализ); в исследовании

и его достаточное снижение в ночные часы. Кроме того, на фоне лечения наблюдалось увеличение СКФ, что является наглядным подтверждением мнения экспертов, указывающих на возможность регенерации нефронов вследствие эффективной блокады РААС.

Пациенту П. через 2 нед после госпитализации были выполнены плановая коронароангиография и стентирование правой коронарной артерии. Таким образом, в дополнение к уже применяемой терапии был назначен статин в высокой дозе и антиагреггантные препараты.

Данный клинический пример демонстрирует, сколько упущений происходит в повседневной практике при ведении, казалось бы, «обычных» больных АГ. Между тем вполне доступные на сегодня исследования помогли бы выявить грозные факторы риска и назначить адекватную терапию пациенту П. еще несколько лет назад. Именно тогда была возможность, обеспечив надежную блокаду РААС и эффективный контроль АД путем назначения только одного препарата — рамиприла, замедлить прогрессирование сердечно-сосудистого континуума и отсрочить вмешательство на коронарных артериях. За некомпетентность врача или его инертность, как обычно, расплачивается пациент — своим здоровьем, а иногда и жизнью. Об этом терапевты, кардиологи, семейные врачи должны помнить всякий раз, когда на приеме — «обычный» пациент с АГ и факторами риска.

Подготовила **Наталья Очеретяная**



Р. Аццетто, И. Чазова, Ю. Сиренко, И. Винцель, И. Видимский, Б. Барбиц-Загар

Эффективность и безопасность валсартана и комбинации валсартана и гидрохлортиазида в лечении пациентов с АГ: исследование VICTORY

Артериальная гипертензия (АГ), которая определяется как постоянное повышение артериального давления (АД) $\geq 140/90$ мм рт. ст., является одним из наиболее важных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти. По данным за 2000 год, АГ страдают приблизительно 26% населения во всем мире. Продолжительная АГ проявляется клиническим поражением органов-мишеней.

Изменения пищевого рациона и установка на ведение здорового образа жизни способны улучшить контроль АД и уменьшить риск развития осложнений, однако медикаментозная терапия по-прежнему остается важной частью лечения у большинства больных АГ. Блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), например валсартан, являются препаратами первой линии в лечении АГ и могут использоваться как в монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами, в частности, с диуретиками, среди которых наиболее широко применяется гидрохлортиазид (ГХТЗ).

Международное многоцентровое открытое проспективное исследование IV фазы VICTORY проводилось в 25 центрах пяти стран — в Словении, Чехии, Хорватии, Украине и Российской Федерации. Целью исследования была оценка эффективности и безопасности монотерапии валсартаном в разных дозовых режимах (Вальсакор® 80, 160, 320 мг) и его фиксированной комбинации с ГХТЗ в дозе 12,5 мг (Вальсакор® Н) в достижении целевого уровня АД у пациентов с АГ 1 и 2 степени. Целевые значения АД были определены в соответствии с действующими Европейскими рекомендациями по лечению АГ (2013).

В исследовании приняли участие 365 пациентов (196 (54,0%) женщин и 169 (46,0%) мужчин). Средний возраст пациентов — $54,6 \pm 12,0$ года. Продолжительность активного лечения составила 16 нед.

Дизайн исследования

В самом начале лечения валсартан назначался в дозе 80 мг 1 р/сут всем пациентам. Участники исследования посещали врача каждые 4 нед, эффективность и безопасность терапии оценивались при каждом визите. При достижении целевого уровня АД дозировка препарата не изменялась, в противном случае — доза валсартана увеличивалась в соответствии с рандомизацией (рис. 1). К комбинированной терапии переходили в том случае, если пациенты не достигли целевого АД во время 3-го и 4-го визитов к врачу. Пациенты принимали препараты один раз в сутки в период с 7 до 10 часов утра.

В ходе наблюдения за пациентами АД измеряли при каждом визите к врачу в утреннее время (7–10 часов утра) до приема назначенной дозы препарата. При первом визите АД измеряли на обеих руках, при последующих

визитах — только на одной руке, которая показала более высокое значение АД при измерении во время первого визита.

Соблюдение режима лечения контролировалось во время 2-го, 3-го, 4-го и 5-го визитов к врачу. Пациенты, пропустившие $>20\%$ всех доз препаратов, были исключены из исследования. Для оценки показателей безопасности лечения использовался опрос и проводилось физикальное обследование пациентов.

Пациенты, преждевременно прекратившие лечение ввиду возникновения побочных эффектов или из-за нежелательного влияния на АД, которое могло бы представлять угрозу для здоровья, а также те, которые прекратили свое участие в исследовании по другим причинам, не были включены в анализ в соответствии с протоколом, но были включены в анализ данных пациентов с исходно назначенным лечением. Кроме того, в анализ в соответствии с протоколом не включались пациенты с нарушениями последнего (например, участник не увеличил дозу препарата несмотря на отсутствие достижения целевого уровня АД).

В начале исследования пациенты сообщили о своих вредных привычках (курение и употребление алкоголя). Так, 284 (78%) пациента не курили в начале исследования и 80 (22%) пациентов оказались курильщиками, из них 50 (14%) — курили постоянно, 9 (2%) — непостоянно и 21 (6%) был бывшим курильщиком. 223 (61%) пациента не употребляли алкоголь и 142 (39%) — употребляли. Из 142 участников, употреблявших алкоголь, 14 (4%) отметили постоянное употребление, 108 (30%) — периодическое и 20 (5%) употребляли алкоголь с неопределенной частотой.

Наиболее частым сопутствующим заболеванием была гиперлипидемия.

Во время первого и последнего визита к врачу пациенты сдавали анализ мочи для выявления микроальбуминурии. При первом посещении тест на микроальбуминурию показал положительный результат у 33 пациентов (9,0%) из 365, во время последнего визита — у 28 участников из 351 (8,0%).

Антигипертензивная эффективность валсартана и фиксированной комбинации валсартан/ГХТЗ оценивалась по снижению уровня АД и достижению целевого уровня АД у пациентов с легкой и умеренной АГ.

Результаты

В ходе исследования наблюдалось стабильное снижение средних значений САД и ДАД (рис. 2). Среднее абсолютное снижение САД и ДАД составляло $26,60 \pm 10,41$ мм рт. ст. и $14,84 \pm 7,57$ мм рт. ст. соответственно. С другой стороны, средняя величина относительного снижения САД и ДАД составила $16,8 \pm 6,1\%$ и $15,2 \pm 7,3\%$ соответственно. Снижение средних значений САД и ДАД между двумя последовательными визитами к доктору в каждом случае было статистически значимым ($p < 0,0001$).

Во время последнего визита 91% присутствовавших пациентов достигли целевого АД. Количество пациентов, достигнувших целевых цифр АД, во время каждого последующего визита увеличивалось (рис. 3).

Терапевтический эффект лечения

Терапевтический эффект лечения оценивался во время последнего визита к врачу по таким критериям:

- очень хороший — если значения АД составили $< 140/90$ мм рт. ст. в конце исследования;
- хороший — если уровень САД снизился по меньшей мере на 10 мм рт. ст., а ДАД — на 5 мм рт. ст.;
- удовлетворительный — если только уровень САД снизился по меньшей мере на 10 мм рт. ст. или только уровень ДАД — не менее чем на 5 мм рт. ст.;
- неудовлетворительный — если уровень САД снизился менее чем на 10 мм рт. ст., а ДАД — менее чем на 5 мм рт. ст.

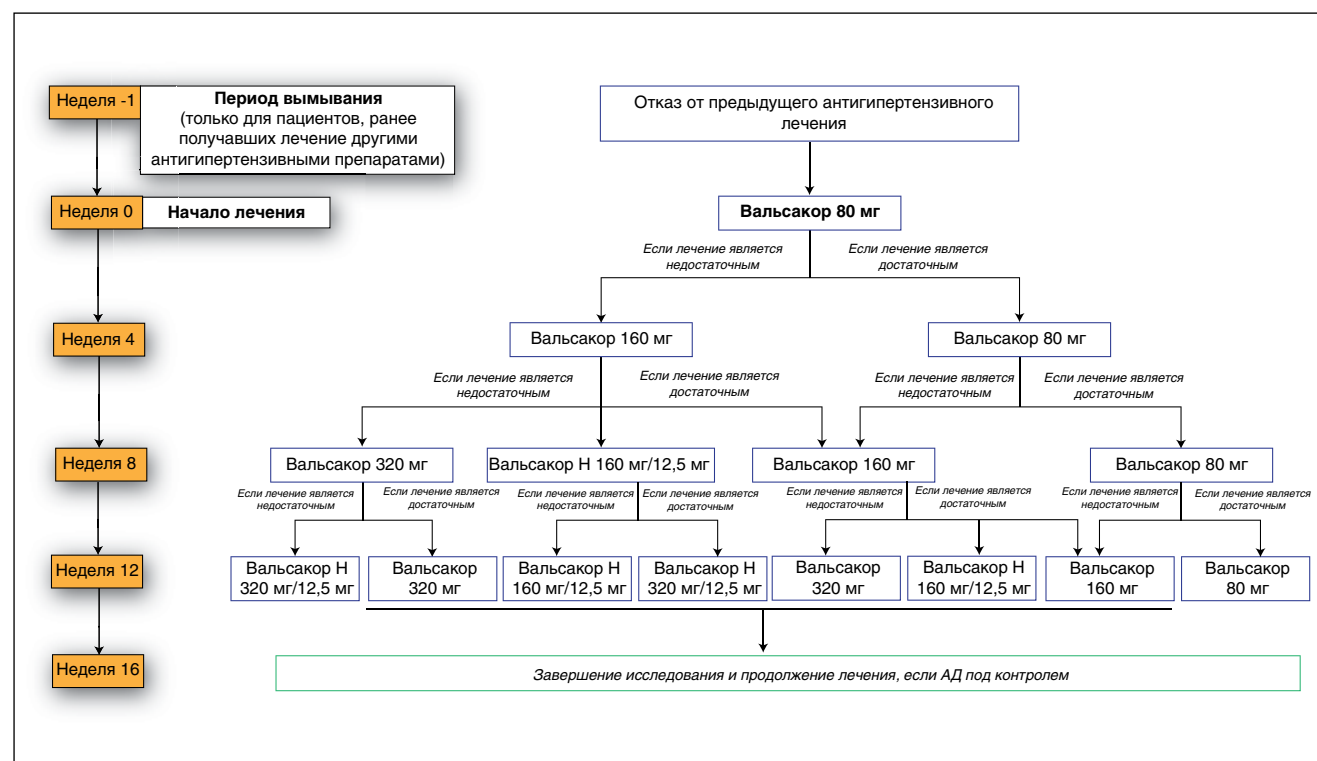
Оценку «очень хороший терапевтический эффект» получили 90,6% пациентов, прибывших на последний контрольный визит. Остальные 9,4% были распределены между оценками «хороший», «удовлетворительный» и «неудовлетворительный терапевтический эффект» (рис. 4). Следует также отметить, что в ходе исследования доля пациентов с положительным результатом теста на микроальбуминурию снизилась.

Влияние лечения на качество жизни пациентов

Оценка влияния эффективности терапии на качество жизни пациентов осуществлялась на основании следующих утверждений/вопросов:

- Пациент чувствует себя хорошо (лучше, чем при приеме предыдущих антигипертензивных средств).
- Назначенная терапия не усугубила общее состояние пациента.
- Нежелательные реакции слабо выражены и не беспокоят пациента.

Продолжение на стр. 8.



Р. Аццетто, И. Чазова, Ю. Сиренко, И. Винцель, И. Видимский, Б. Барбиц-Загар

Эффективность и безопасность валсартана и комбинации валсартана и гидрохлортиазида в лечении пациентов с АГ: исследование VICTORY

Продолжение. Начало на стр. 7.

- Нежелательные реакции беспокоят, но не было необходимости отменять препарат.
- Пациент несвоевременно прекратил лечение из-за развития тяжелых нежелательных реакций.

В конце исследования у большинства пациентов в результате лечения качество жизни улучшилось: 73,7% опрошенных ответили, что чувствуют себя хорошо или лучше, чем при предыдущей антигипертензивной терапии. У 22,3% пациентов качество жизни в результате лечения не ухудшилось. Эти результаты ясно показывают, что у пациентов, получавших монотерапию валсартаном и комбинацию валсартан/ГХТЗ, качество жизни улучшается.

Безопасность

Лабораторные исследования

Исследовали лабораторные уровни глюкозы, калия и креатинина в плазме. При сравнении результатов,

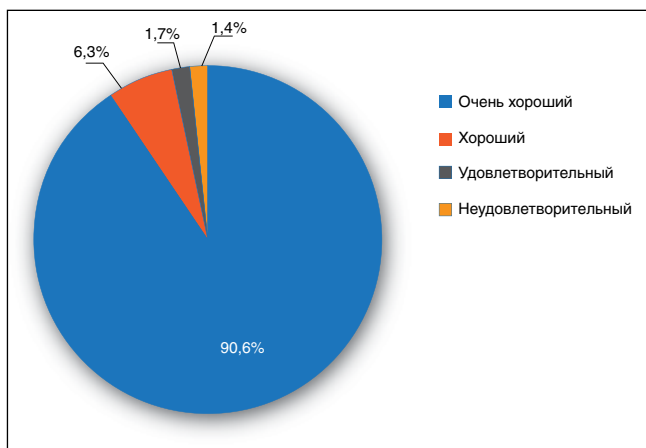


Рис. 4. Терапевтический эффект

полученных во время первого визита к врачу и в конце исследования, не было обнаружено никаких изменений в уровнях всех трех параметров.

Нежелательные явления

Согласно анализу безопасности пациенты переносили валсартан и комбинацию валсартан/ГХТЗ очень хорошо: 87,9% участников не отмечали нежелательных явлений на фоне терапии и только 7,1% пациентов испытали нежелательные реакции, связанные с лечением. Чаще всего пациенты наблюдали легкие нежелательные реакции; ни один из пациентов не испытывал тяжелые нежелательные реакции.

Обсуждение

Валсартан был впервые одобрен в 1996 году для лечения АГ у взрослых. За последние 10 лет накоплен богатый опыт в рамках обширной программы клинических исследований. Валсартан изучался в ходе более чем 60 исследований с участием более 100 тысяч пациентов. Результаты этих исследований послужили основанием для того, чтобы валсартан получил одобрение по двум дополнительным показаниям к применению: сердечная недостаточность и состояние после инфаркта миокарда. В ходе некоторых исследований было продемонстрировано, что валсартан улучшает сексуальную функцию у мужчин с АГ. Кроме того, эффективность препарата оценивалась в ходе лечения различных групп пациентов, в том числе больных пожилого возраста, с ожирением, сахарным диабетом.

Результаты исследования VICTORY свидетельствуют, что валсартан и фиксированная комбинация валсартан/ГХТЗ эффективно снижают САД и ДАД у пациентов с АГ легкой и средней степени. Отличия в результатах лечения у больных, получавших монотерапию и комбинированное лечение с 3-го по 5-й визиты, было статистически

значимым в пользу последнего ($p < 0,0001$). С учетом этих результатов применение фиксированной антигипертензивной комбинации настоятельно рекомендуется пациентам, которые испытывают трудности в контроле АД.

Принимая во внимание нарастающую тенденцию к старению населения и увеличение числа сопутствующих заболеваний у больных АГ, важным результатом является улучшение качества жизни у 73% обследованных пациентов в ходе исследования VICTORY. Очевидно, что врачи должны не только стремиться к контролю АД, но и принимать во внимание отношение пациентов к своему заболеванию и их качество жизни.

Известно, что большим преимуществом препаратов группы БРА является их хорошая переносимость и высокая безопасность. Немногочисленные нежелательные реакции, которые могут отмечаться на фоне приема БРА (головокружение, головная боль, назофарингит, недомогание/утомляемость), как правило, являются транзиторными и имеют легкую степень тяжести. Переносимость валсартана не зависит от дозы и продолжительности лечения и является неизменной независимо от возраста, пола и этнической группы в дозах до 320 мг в сутки. Головная боль и возможное головокружение, как показано, связаны с применением очень высоких доз препарата. В исследовании VICTORY терапия валсартаном и фиксированной комбинацией валсартан/ГХТЗ хорошо переносилась. В целом результаты, полученные в данном исследовании, совпадают с таковыми в других исследованиях с применением валсартана, в ходе которых он демонстрировал профиль безопасности, сопоставимый с таковым у плацебо.

Выводы

Результаты исследования VICTORY свидетельствуют, что валсартан и фиксированная комбинация валсартан/ГХТЗ эффективно снижают АД у пациентов с легкой и умеренной АГ и обеспечивают хорошую переносимость антигипертензивной терапии.

Статья печатается в сокращении.
Официальный научный журнал Польского общества кардиологов
«Кардиология польска», август 2016 г.



Здоров'я України®

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті

www.health-ua.com

повна версія всіх
номерів

Медичної газети
«Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні
та всі тематичні
номери



Архів з 2003 року

XVII Национальный конгресс кардиологов Украины: истории украинской кардиологии посвящается...

Продолжение. Начало на стр. 3.



Руководитель отдела симптоматических артериальных гипертензий ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор **Юрий Николаевич Сиренко** ознакомил слушателей с украинским протоколом по диагностике и лечению ЛГ, разработанным на основе европейских рекомендаций 2015 года.

Согласно современному определению ЛГ — это гемодинамическое и патофизиологическое состояние, которое характеризуется повышением давления в легочной артерии >25 мм рт. ст. и оценивается по данным катетеризации правых отделов сердца. Это тяжелое (а в отдельных случаях летальное) заболевание требует тщательного обследования и специфического лечения, что возможно только в специализированных центрах. Ключевым пунктом украинского протокола по диагностике и лечению ЛГ является фраза: «Правильно и своевременно установленный диагноз ЛГ способствует выбору оптимальной терапии, уменьшению риска инвалидизации и увеличению продолжительности жизни пациентов». Практикующим врачам, назначающим терапию при подозрении на ЛГ, необходимо четко осознавать, что «ценой» неточности в исполнении протокола и отклонения от стандартного диагностического алгоритма может стать жизнь пациента. А ведь большинство из них — достаточно молодые люди, которые при своевременной и правильной постановке диагноза могли бы получить доступное лечение антагонистами кальция, улучшающее прогноз.

Протокол предусматривает своевременное выявление пациентов из групп риска и больных с нарастающими симптомами, а также проведение скрининга на уровне врачей общей практики — семейной медицины. Трудность состоит в том, что признаки ЛГ на начальных этапах ее развития неспецифичны. Врача должны насторожить одышка, быстрая утомляемость, слабость, боль в груди (по типу стенокардии), учащенное сердцебиение, синкопальное состояние, кашель (иногда кровохарканье), тяжесть в правом подреберье. К сожалению, пока что наличие указанных симптомов чаще расценивают как проявление хронического заболевания легких или ишемической болезни сердца, в силу чего больные тратят драгоценное время на длительный диагностический поиск, который ведется в неверном направлении.



Поздняя диагностика ЛГ — основной камень преткновения: данные мировой статистики свидетельствуют о поступлении в специализированные центры пациентов с ЛГ II-III, а нередко и IV функционального класса. В Украине ситуация еще более удручающая: у большинства больных после верификации ЛГ на основании катетеризации правых отделов сердца продолжительность жизни составляет всего несколько лет.

Одним из доступных скрининговых методов является эхокардиография (ЭхоКГ) — исследование можно выполнить в любом учреждении вторичного звена системы здравоохранения, и это также предусмотрено протоколом. В документе

указано, что, если специалист после изучения данных ЭхоКГ делает заключение о высокой вероятности ЛГ, пациента необходимо направить в специализированный центр, где будут проведены катетеризация правых отделов сердца и вазореактивный тест, а уже на основании их результатов — установлен окончательный диагноз и определена стратегия терапии. Протокол содержит еще один важный момент — лечение пациентам с ЛГ назначают и корректируют только врачи специализированного центра. Любая ошибка при изменении терапевтических схем сопряжена с вероятностью летального исхода.

Целью наблюдения за пациентом с ЛГ является оценка долгосрочного эффекта от назначенного лечения и своевременная коррекция терапии, а также оценка прогноза. Терапия ЛГ назначается пожизненно, пациент должен находиться под постоянным диспансерным наблюдением: 1 раз в 3 мес оценивают динамику с помощью теста с 6-минутной ходьбой и выполняют ЭхоКГ. Ухудшение состояния пациента и отсутствие ответа на терапию являются показаниями для госпитализации.

Более двух лет назад на базе отдела симптоматических артериальных гипертензий ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» с целью внедрения современных методов диагностики и лечения ЛГ был организован Экспертный консультативно-диагностический и лечебный центр легочной артериальной гипертензии. О результатах работы этого центра рассказала доктор медицинских наук, профессор **Анна Дмитриевна Радченко** (отдел симптоматических артериальных гипертензий ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины»).



Одной из задач при основании экспертного центра, помимо высококвалифицированной диагностики и лечения ЛГ, было создание реестра пациентов с идиопатической и наследственной формами заболевания, а также отбор больных для лечения с применением современных интервенционных вмешательств. В центре осуществляются практически все диагностические процедуры, предусмотренные протоколом, в том числе катетеризация правых отделов сердца с определением гемодинамических показателей и проведением вазореактивного теста.

За 2,5 года работы центра обследовано 122 пациента, 100 из которых были госпитализированы. Проведено 22 вазореактивных теста (на очень поздних стадиях развития ЛГ тест не выполняется), из которых 4 оказались положительными, что свидетельствовало об эффективности у этих больных терапии антагонистами кальция. Таким образом, в 20% случаев больным были назначены доступные препараты вместо дорогостоящей терапии селективным ингибитором фосфодиэстеразы силденафилом или синтетическим аналогом простациклина илопростом. В результате обследования в центре у 15 пациентов диагноз ЛГ был снят. За указанный период работы учреждения умерли 13 больных (10,7%), при этом неблагоприятный прогноз был наиболее характерен для пациентов с заболеваниями соединительной ткани.

Профессор А.Д. Радченко обратила внимание врачей на то, что показаниями для направления в экспертный центр являются: среднее артериальное давление в легочной артерии >25 мм рт. ст., подозрение на наличие идиопатической ЛГ или ЛГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца (ВПС), системными заболеваниями соединительной ткани, портальной гипертензией и др. Кроме того, требуют экспертной оценки пациенты с клинической симптоматикой, не соответствующей тяжести основного заболевания (хронического обструктивного заболевания легких, левожелудочковой сердечной недостаточности), а также с хронической тромбоэмболической ЛГ.

Выступающая также обратила внимание присутствующих на различия в структуре пациентов с ЛГ в мире и в Украине. Так, по данным мировых регистров, почти 50% пациентов с этим диагнозом имеют идиопатическую ЛГ, остальные — ассоциированную (в 50% случаев — с заболеваниями



соединительной ткани, в 4% — с ВПС). Столь низкая частота ассоциации ЛГ с ВПС в других странах обусловлена успешной ранней коррекцией обнаруженных дефектов. В Украине идиопатическую ЛГ диагностируют только у 20% больных; среди ассоциированных состояний львиную долю (~30%) составляют ВПС, в 20% случаев устанавливают наличие хронической тромбоэмболической ЛГ, гораздо реже (~4% случаев) диагностируют заболевания соединительной ткани.

Старший научный сотрудник Научно-практического медицинского центра детской кардиологии и кардиохирургии Министерства здравоохранения Украины **Валентина Анатольевна Клименко** подробно осветила особенности течения ЛГ у пациентов детского возраста.

Определение ЛГ у детей не отличается от такового у взрослых, однако существуют некоторые расхождения в причинах развития этого заболевания. ЛГ в детском возрасте в основном связана с ВПС (36%); частым диагнозом является идиопатическая ЛГ, ассоциированная с генетическими заболеваниями.

Диагностический алгоритм и подходы к лечению ЛГ у детей схожи с таковыми у взрослых. Однако следует помнить, что антагонисты кальция у детей назначают только после 1-го года жизни: у пациентов более младшего возраста эти препараты могут обусловить негативный инотропный эффект и ухудшить состояние. Если причиной развития ЛГ является ВПС, то своевременное хирургическое вмешательство может обеспечить полное устранение симптомов ЛГ.

Открытие центра состоялось в конце 2014 г. В настоящее время в реестр включены 142 ребенка с ЛГ, у большинства из которых (~80%) ЛГ ассоциирована с ВПС. Работа в рамках реестра дает возможность формировать списки маленьких пациентов для получения специфического лечения за бюджетные средства, что крайне важно, поскольку доходы среднестатистической украинской семьи не позволяют обеспечить ребенка с ЛГ жизненно необходимой терапией.

Глава правления ОО «Ассоциация больных с легочной гипертензией» **Оксана Владимировна Александрова** проинформировала об основных аспектах деятельности организации. С 2012 г. проделана большая работа по объединению пациентов с ЛГ и обеспечению их необходимыми препаратами. В условиях ухудшающегося экономического положения это было нелегкой задачей, и тем не менее совместными усилиями пациентов и сотрудников Экспертного центра по диагностике и лечению ЛГ, функционирующего на базе ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», много удалось достичь.

В 2014 г. в Украине был принят закон, касающийся редких заболеваний, в перечень которых была включена ЛГ, что позволяет получать лечение за счет бюджетных средств. Благодаря настойчивости и упорству членов Ассоциации в 2015 г. был произведен расчет потребностей в специфических препаратах для лечения ЛГ, в 2016 г. необходимая сумма была выделена. Вместе с тем требует решения вопрос трансплантации органов, жизненно необходимой пациентам с продвинутой стадией ЛГ. Поэтому Ассоциация активно участвует в продвижении этой идеи и работе по созданию и принятию соответствующего законопроекта. В настоящее время украинские пациенты, у которых медикаментозное лечение заболевания неэффективно, фактически обречены, так как возможность сделать трансплантацию комплекса «сердце-легкие» или легких по квоте отсутствует. Единственным вариантом для этих людей остается лечение в клинике в Индии, где их готовы принять. Однако на преодоление всех бюрократических преград уходит слишком много драгоценного времени, которого у пациентов с ЛГ практически нет.

«В нашей стране существуют все условия для проведения успешных трансплантаций, высококвалифицированные специалисты и современное оборудование. Но пока что больные с ЛГ, как и многие другие пациенты с тяжелыми патологиями, нуждающиеся в пересадке органов, живут лишь надеждой на то, что в скором времени власть и чиновники наконец сделают важные шаги для изменения ситуации к лучшему», — заключила О.В. Александрова.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

Кордарон®

аміодарон



ЗАДАЄ РИТМ ПОКАЗАННЯ



- Профілактика рецидивів:
 - шлуночкової тахікардії, яка становить загрозу для життя хворого: лікування необхідно починати в умовах стаціонару при наявності постійного контролю за станом пацієнта;
 - симптоматичної шлуночкової тахікардії (документально підтвердженої), яка призводить до непрацездатності;
 - суправентрикулярної тахікардії (документально підтвердженої), що потребує лікування, та у тих випадках, коли інші препарати не мають терапевтичного ефекту або протипоказані;
 - фібриляції шлуночків.
- Лікування суправентрикулярної тахікардії: уповільнення або зменшення фібриляції або тріпотіння передсердь.
- Ішемічна хвороба серця та/або порушення функції лівого шлуночка.

Спосіб застосування та дози. Початкове лікування. Звичайна рекомендована доза препарату – по 200 мг (1 таблетка) 3 рази на добу протягом 8-10 днів. У деяких випадках для початкового лікування використовуються більш високі дози (4-5 таблеток на добу), але завжди – протягом короткого періоду часу та під електрокардіографічним контролем.

Підтримуюче лікування. Слід застосовувати мінімально ефективну дозу. Залежно від реакції хворого на застосування препарату підтримуюча доза для дорослих може становити від ½ таблетки на добу (1 таблетка кожні 2 дні) по 2 таблеток на добу.

Протипоказання. Синусова брадикардія, синоатріальна блокада серця при відсутності ендокардіального кардіостимулятора (штучного водія ритму).

Синдром слабкості синусового вузла при відсутності ендокардіального кардіостимулятора (ризик зупинки синусового вузла).

Порушення атріовентрикулярної провідності високого ступеня при відсутності ендокардіального кардіостимулятора. Порушення функції щитовидної залози.

Відома підвищена чутливість до йоду, аміодарону або до інших компонентів препарату. Синусова брадикардія, синоатріальна блокада серця при відсутності ендокардіального кардіостимулятора (штучного водія ритму).

Однотимчасне застосування з препаратами, які можуть спричиняти пароксизмальну тахікардію типу "torsades de pointes".

- протиритмічні препарати I класу (хінідин, пірохінідин, дизопірамід)
- протиритмічні препарати III класу (сotalоп, дофетилід, ібутилід)
- інші лікарські засоби, такі як сполуки миш'яка, бекридин, цизаприд, дифеманіл, доласетрон (внутрішньовенно), еритроміцин (внутрішньовенно), моксифлоксацин, спірамідин (внутрішньовенно), тореміфен, деякі нейролептики.

Побічні реакції. Розлади з боку органів зору, розлади з боку зору та підшкірної клітковини, ендокринні розлади, побічні ефекти з боку щитовидної залози, інші ендокринні розлади, розлади з боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння, розлади з боку нервової системи, розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів, розлади з боку серця, розлади з боку травного тракту, розлади з боку молочних залоз та репродуктивної системи, розлади з боку судин, розлади з боку крові та лімфатичної системи, розлади з боку імунної.

Відпускається за рецептом. Інформація надана в скороченому вигляді. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату Кордарон® (табл.). Наказ МОЗ України № 724 від 04.11.2015 р.

Реєстраційне посвідчення № UA/3683/02/01.

Інформація про лікарський засіб для розміщення у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», м. Київ, вул. Житлянська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01, www.sanofi.ua



ЗАОА АМІД 18.08.0421(1)

3 M I C T

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Диабетология: что нового в клинических рекомендациях?

Б.Н.Маньковский	51-52
-----------------------	-------

Гранулематоз із поліангіїтом та ураження серцево-судинної системи

Г.В. Мостбауер, М.Б. Джус	70-71
---------------------------------	-------

Вторичный остеопороз: патофизиология и лечение

Эндокринные причины остеопороза

F. Mirza, E. Canalis	72
----------------------------	----

КАРДІОХІРУРГІЯ

Удаление фиброэластомы аортального клапана с использованием малоинвазивного доступа

Б.М. Тодуров, М.Д. Глагола, Г.И. Дарвиш и др. 58-59

Аневризми коронарних артерій: аналіз клінічних випадків

О.В. Левчишина	66-67
----------------------	-------

КАРДІОЛОГІЯ

XVII Национальный конгресс кардиологов Украины:

истории украинской кардиологии посвящается... 3, 9

Ведение пациентов с артериальной гипертензией на фоне сопутствующей патологии: аспекты доказательной медицины

Ю.Н. Сиренко 5

Эффективность и безопасность валсартана и комбинации валсартана и гидрохлортиазида в лечении пациентов с АГ: исследование VICTORY

Р. Аццетто, И. Чазова, Ю. Сиренко и др.7-8

Уперше діагностована фібриляція передсердь: прогнозування та профілактика ускладнень

О.Й. Жарінов	12
--------------------	----

Непереносимість статинів: точка зору клініциста

T. Stulc, R. Ceka, A. M. Gotto Jr.13, 15

Экспертные рекомендации и реалии практики при выборе антикоагулянта для пациентов с острым коронарным синдромом

Е.А. Коваль	16-17
-------------------	-------

Как повысить эффективность лечения АГ в Украине: новый опыт, новые возможности

Г.В. Дзяк 20

Новое исследование демонстрирует меньший риск возникновения обширных кровотечений при использовании дабигатрана по сравнению с ривароксабаном для профилактики инсульта в условиях реальной практики

в условиях реальной практики 21

Пероральные антикоагулянты при фибрилляции предсердий:
из исследований – в повседневную практику

А.Н. Пархоменко, А.В. Ягенский 22-23

Терапия отеочного синдрома и функция почек: к вопросу рационального выбора диуретика в кардиологической практике

Л.Г. Воронков, М.Н. Кочуева 25-26



Уперше діагностована фібриляція передсердь: прогнозування та профілактика ускладнень

За матеріалами XVII Національного конгресу кардіологів України (21-23 вересня, м. Київ)

Фібриляція передсердь (ФП) є найпоширенішою аритмією серця, яка вдвічі збільшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.

Про чинники, які впливають на частоту ускладнень і вибір антиаритмічної терапії у хворих з уперше виявленою ФП, розповів головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Функціональна діагностика», завідувач кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Олег Йосипович Жарінов.



Згідно з визначенням, яке наводиться в нових рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ЄТК) з діагностики та лікування ФП (2016), уперше діагностована ФП – це ФП, що раніше не діагностувалася, незалежно від попередньої тривалості чи наявності та вираженості симптомів аритмії. Тобто вперше діагностована ФП не є синонімом першого пароксизму ФП, оскільки перший епізод аритмії може залишитися поза увагою хворого й лікарів через відсутність симптомів.

Професор О.Й. Жарінов запропонував аудиторії відповісти на запитання: від чого найбільше залежить доцільність проведення кардіоверсії у пацієнтів з уперше діагностованою ФП? Відповіді лікарів розподілилися таким чином:

- 1) від віку пацієнта – 2%;
- 2) від терміну часу після виявлення аритмії – 14%;
- 3) від виразності симптомів за класифікацією Європейської асоціації серцевого ритму (EHRA) – 12%;
- 4) від фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) – 16%;
- 5) від супутніх захворювань – 2%.

Коментуючи відповіді, лектор визнав, що єдиної правильної немає. Без сумнівів, тривалість аритмії має важливе значення, але також слід урахувати обставини, за яких пацієнт звернувся до лікаря, й чи є в нього симптоми. Одна річ, коли безсимптомну ФП виявлено під час медичного огляду з приводу інших захворювань, а інша – коли пацієнт звернувся зі скаргами на задишку чи серцебиття. Клінічні прояви ФП мають першочергове значення під час вирішення питання щодо подальшої тактики ведення пацієнта, у тому числі спроби відновлення синусового ритму.

Також індивідуального рішення потребує питання, чи потрібно госпіталізувати пацієнта з уперше діагностованою ФП. Тактику ведення можна визначити і в умовах амбулаторного прийому в поліклініці, якщо є відповідна діагностична база. Але в багатьох випадках епізод ФП супроводжується загостренням супутніх захворювань, і може виникнути потреба в госпіталізації.

На практиці вперше виявлена ФП майже не буває ізольованою, здебільшого хворі обтяжені супутніми чи коморбідними захворюваннями. За даними обстеження 124 госпіталізованих пацієнтів з уперше діагностованою ФП (55 чоловіків і 69 жінок віком від 24 до 88 років), 11,3% із них уже встигли перенести інсульт, більшість має артеріальну гіпертензію (75%) та прояви серцевої недостатності (СН) (63,7%), 18,5% хворих страждали на цукровий діабет, 46,8% мали діагноз ішемічної хвороби серця (О.Й. Жарінов, Ю.І. Залізна, 2013). «Разом із тим поєднання ФП та СН – це одна з тих ситуацій, коли СН може бути зворотною й можна сподіватися на відновлення ФВ ЛШ за умови успішного лікування аритмії», – зауважив доповідач.

За даними цього ж дослідження, лише у чверті пацієнтів (25,8%) ФП виникала гостро й була вперше діагностована бригадою швидкої допомоги. Це той випадок, що в попередніх рекомендаціях ЄТК (2010) визначався як «перший епізод ФП». У решти хворих ФП виявляли лікарі поліклініки або стаціонару під час диспансерних оглядів чи госпіталізації з інших причин. Клінічно ФП виявлялася по-різному, хоча більшість пацієнтів мали симптоми, які стали підставою для початку лікування.

Пацієнтів спостерігали від 6 до 12 міс після встановлення діагнозу, й упевнилися, що вперше діагностована ФП істотно підвищує ризик серцево-судинних ускладнень

та погіршує подальший життєвий прогноз. Несприятливі й фатальні події за півроку зареєстровані загалом у 20,2% пацієнтів. 9 хворих померло, із них 3 – від гострих порушень мозкового кровообігу, 3 – від прогресуючої СН, 1 – від інфаркту міокарда, 1 – унаслідок тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), ще в 1 випадку причини смерті встановити не вдалося, але слід пам'ятати про те, що ФП – це також фактор ризику раптової серцевої смерті. Серед хворих, які вижили, в 9 випадках спостерігали дестабілізацію хронічної СН, у 6 – розвинулися нефатальні інсульти або транзиторні ішемічні атаки.

Подальший аналіз виявив деякі демографічні та клінічні відмінності між групами пацієнтів з уперше діагностованою ФП, в яких спостерігали чи не спостерігали ускладнення. Пацієнти, котрі перенесли ускладнення або померли за період спостереження (n=25), були дещо старшими, в них частіше виявляли ознаки СН та в 4 рази частіше діагностували цукровий діабет, а середній розрахунковий ризик інсульту за шкалою CHA₂DS₂-VASc становив 5 балів порівняно з 3 балами в групі хворих без ускладнень (n=99). Усі відмінності між групами були статистично значущими (p<0,001). Також прогноз залежав від функціонального класу СН за NYHA: цілком закономірно, що хворі, які перенесли ускладнення, здебільшого належали до вищих функціональних класів – III та IV. Тож предиктори несприятливого прогнозу можна виявити вже під час першого контакту з пацієнтом.

Істотні відмінності між групами виявлено під час аналізу результатів лабораторних досліджень. Пацієнти з ускладненнями мали в середньому вищі показники рівня креатиніну крові та меншу швидкість клубочкової фільтрації, що свідчить про більший ступінь дисфункції нирок. Рівні С-реактивного протеїну (СРП) були зіставними між групами, тому зроблено висновок, що в умовах багатопрофільної лікарні СРП не є надійним предиктором ускладнень, хоча в дослідженнях у пацієнтів із післяопераційною ФП у кардіохірургічній клініці були продемонстровані істотні відмінності цього показника (Б.М. Тодуров, О.Й. Жарінов і співавт., 2013). Уміст глікозильованого гемоглобіну чітко корелював із частотою несприятливих подій серед хворих з уперше діагностованою ФП: 7,2 проти 5,8% у групі без ускладнень (p<0,001).

Аналіз за вихідними гемодинамічними показниками виявив, що у хворих, які перенесли ускладнення, порівняно з групою без ускладнень достовірно більшими були кінцево-діастолічний об'єм ЛШ (162 проти 115 мл) та індекс маси міокарда ЛШ (152 проти 121 г/м²), меншою була ФВ ЛШ (40 проти 55%).

Спостереження показало істотні відмінності щодо трансформації вперше діагностованої ФП у різні клінічні форми, з переважанням швидкого переходу в постійну форму аритмії в групі пацієнтів, у яких згодом розвинулися серцево-судинні ускладнення (рис. 1).

Ці результати демонструють, наскільки важливим є рішення лікаря щодо стратегії ведення вперше діагностованої ФП.

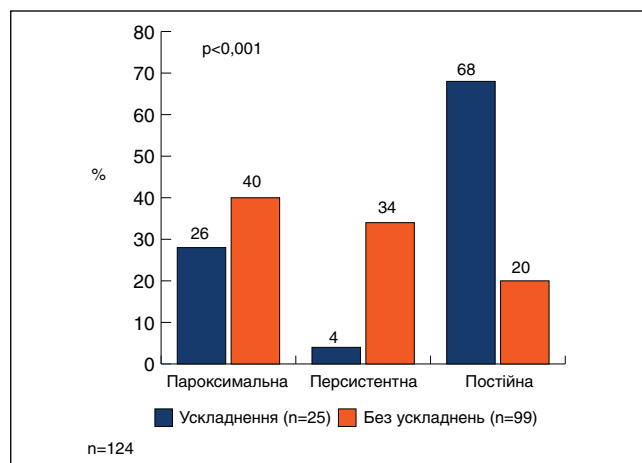


Рис. 1. Перебіг уперше діагностованої ФП у групах з ускладненнями та без

У довготривалому популяційному шведському дослідженні за участю понад 270 тис. пацієнтів (T. Andersson et al., 2013) було встановлено, що навіть перший епізод ФП як первинний діагноз є незалежним фактором ризику смерті після поправок на інші супутні захворювання. «Звичайно, слід враховувати й ризик прогресування СН. Коли ФП поєднується з ознаками СН, ми повинні виходити з того, що базовою стратегією є стратегія відновлення синусового ритму, бо частині пацієнтів це дає шанс на відтермінування декомпенсації», – зазначив лектор.

Щодо стратегії контролю частоти серцевих скорочень (ЧСС) лектор зауважив, що контроль ЧСС має бути першим кроком у пацієнтів із тахісistolічною формою ФП. Але другий крок – це розглянути можливість відновлення синусового ритму й паралельно призначити анти тромботичну терапію для запобігання інсульту.

Якщо ФП почалася нещодавно й це достовірно відомо, згідно з алгоритмом ЄТК тактика ведення хворого залежить від показників гемодинаміки та клінічних симптомів (рис. 2).

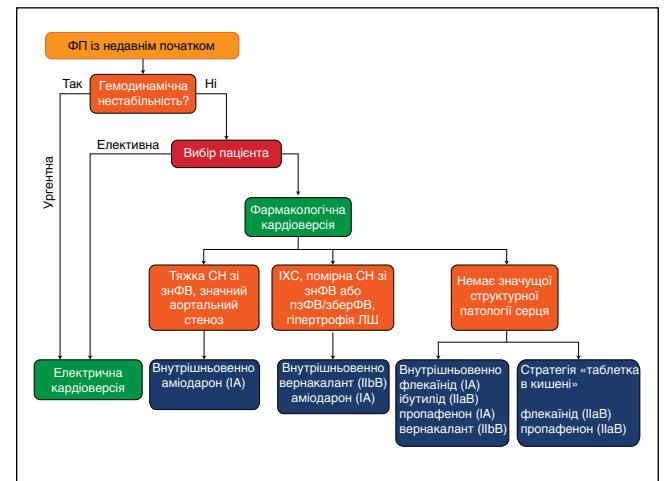


Рис. 2. Алгоритм прийняття рішень про кардіоверсію та вибору ААП при ФП із недавнім початком згідно з новими рекомендаціями ЄТК (2016)

Примітки: зНФВ – знижена фракція викиду; пЗФВ – помірно знижена фракція викиду (ФВ ЛШ між 40 та 49% відповідно до рекомендацій ЄТК (2016) із серцевої недостатності), зберФВ – збережена ФВ (≥50%).

Гемодинамічно нестійким пацієнтам показана електрична кардіоверсія. Якщо ж гострої нестабільності гемодинаміки немає, то велике значення надається участі пацієнта у виборі між електричною чи медикаментозною кардіоверсією. У разі прийняття рішення про медикаментозне відновлення ритму лікар має зробити вибір антиаритмічного препарату (ААП) залежно від наявності та вираженості структурної патології серця. За її відсутності при недавній ФП вибір є більшим: можна застосувати такі ААП, як пропafenон, аміодарон, флекаїнід і, можливо, деякі інші. За наявності ішемічної хвороби серця з рекомендованих європейськими експертами ААП в Україні доступний лише аміодарон, хоча у світі велику увагу фахівці приділяють новому препарату – вернакаланту, який має відповідну доказову базу для застосування при ФП. Що стосується пацієнтів із тяжкою СН та зниженою ФВ ЛШ або вираженим аортальним стенозом, то лише аміодарон застосовується для відновлення ритму згідно з рекомендаціями ЄТК (2016).

Висновки

У сучасних рекомендаціях термін «уперше діагностована ФП» застосовується і щодо першого в житті епізоду ФП, і щодо ФП, яка була виявлена випадково, незалежно від клінічних проявів та давності аритмії.

Під час середньострокового спостереження (6-12 міс) смерть та серцево-судинні події реєструються в понад 20% хворих з уперше діагностованою ФП.

У структурі ускладнень домінують СН та тромботичні події – мозковий інсульт, інфаркт міокарда, ТЕЛА.

Ризик ускладнень залежить від перебігу ФП. У хворих, у яких ФП швидко переходить у постійну форму, ризик максимальний, а пріоритетною стратегією є відновлення синусового ритму.

Підготував Дмитро Молчанов

Tomas Stulc, Richard Ceka, Antonio M. Gotto Jr.

Непереносимість статинів: точка зору клініциста

Статини ефективно зменшують серцево-судинний ризик, а зниження рівня холестерину за допомогою статинів стало основою профілактики серцево-судинних захворювань для великої кількості пацієнтів. Незважаючи на це, відповідне застосування статинів обмежене небажаними симптомами у багатьох хворих, що стає причиною відміни статинів у деяких пацієнтів, а також поганого дотримання призначеного лікування в інших. Таким чином, проблема непереносимості статинів має важливе клінічне значення.

Існування непереносимості статинів загальноновизнане, але тривають серйозні дискусії стосовно того, що саме слід вважати непереносимістю статинів. Окрім цього, існують серйозні сумніви щодо фактичної частоти виникнення непереносимості, а також бракує знань щодо найкращого терапевтичного підходу до проблеми. Більшість випадків непереносимості статинів пов'язані зі скаргами з боку м'язів, із підвищенням рівня печінкових або м'язових ферментів, різноманітними неврологічними симптомами та іншими проблемами, які трапляються набагато рідше. Іноді глікемічні ефекти статинів вважають симптомами непереносимості статинів; хоча вони в більшості випадків є скоріше небажаними побічними ефектами, ніж серйозними наслідками, які потребують відміни терапії в окремих випадках. Окрім цього, як ми вже згадували раніше, діабетогенні ефекти статинів загалом переоцінюються.

Слід зазначити, що всі згадані симптоми можуть зумовлюватися низкою різних причин і часто не пов'язані з фактичним застосуванням статинів. Однак навіть серед пацієнтів зі справжніми симптомами, пов'язаними зі статинами, більшість може переносити нижчі дози того самого статину або, можливо, іншого. Отже, встановлення діагнозу непереносимості статинів не таке просте, як це може здатися, і відповідний терапевтичний підхід є складнішим, ніж проста відміна терапії статинами.

У цьому огляді ми пропонуємо практичне визначення непереносимості статинів і представляємо терапевтичний підхід до пацієнтів із таким станом.

Визначення непереносимості статинів

Визначення справжніх випадків непереносимості статинів має важливе практичне значення для запобігання необов'язковій відміні статинів у пацієнтів, які загалом могли б отримати від них користь. Однак оцінка вірогідності того, що небажані симптоми мають причинний зв'язок зі статинами, часто є складним завданням (табл.). Тісний часовий зв'язок із терапією статинами

є важливою характеристикою, яка вказує на причинно-наслідковий зв'язок. Проба з відміною/повторним призначенням препарату є важливим засобом оцінки при визначенні непереносимості статинів. Аналогічно, регіональне поширення та тип болю/скарги важливі для оцінки їхнього зв'язку з терапією статинами. Причинно-наслідковий зв'язок зі статинами більш вірогідний у випадках симетричного ураження груп великих м'язів (особливо, проксимальних відділів нижніх кінцівок) або у випадках із поширеним ураженням; причинно-наслідковий зв'язок менш вірогідний, якщо симптоми асиметричні або уражають маленькі окремі ділянки. Типові скарги включають біль у м'язах, їхню чутливість та судоми, а також слабкість у напруженому стані, тоді як біль у суглобах або сухожилках, дрижання та посмикування м'язів або стріляючий біль вказують на іншу причину, не пов'язану зі статинами. Крім цього, слід ретельно оцінити фактори, зв'язок яких із підвищеним ризиком непереносимості статинів добре відомий, а також провокуючі фактори, котрі можуть зумовлювати появу симптомів:

- симптоми з боку м'язів в анамнезі в разі застосування інших гіполіпідемічних препаратів;
- неояснені симптоми з боку м'язів у анамнезі;
- неояснене підвищення рівня креатинінази в анамнезі;
- сімейний анамнез симптомів з боку м'язів у разі застосування гіполіпідемічних препаратів;
- інтенсивне фізичне навантаження;
- гіпотиреоз;
- дефіцит вітаміну D;
- взаємодії між лікарськими засобами (гемфіброзил, макроліди, азольні протигрибкові засоби, верапаміл, аміодарон, інгібітори протеази, циклоспорин);
- похилий вік;
- жіноча стать;
- низький індекс маси тіла;
- зловживання алкоголем.

Нещодавно Американська спілка кардіологів розробила додаток ACC Statin Intolerance, щоб допомогти клініцистам

обстежувати та лікувати пацієнтів, які повідомляють про симптоми з боку м'язів під час лікування статинами (доступно на сайті <http://www.acc.org/StatinIntoleranceApp>).

Ми пропонуємо таке визначення непереносимості статинів для застосування у клінічній практиці.

Непереносимість статинів — це поява небажаних симптомів, що сприймаються пацієнтами як неприйнятні, та/або відхилення лабораторних показників від норми, які вказують на надмірний ризик, що пов'язується з терапією статинами та призводить до їх відміни.

Для встановлення зв'язку зі статинами:

- симптоми або відхилення лабораторних показників від норми повинні мати тимчасовий зв'язок із початком терапії статинами, зменшуватися після їх відміни та повертатися після повторного застосування терапії;
- спочатку слід виключити відомі провокуючі фактори або стани з аналогічними проявами. До них переважно належать захворювання опорно-рухового апарату, гіпотиреоз, дефіцит вітаміну D, інтенсивне фізичне навантаження, інтеркурентні захворювання або взаємодії засобами лікарських засобів (наприклад, азольні протигрибкові засоби, макроліди, верапаміл).
- Що стосується ступенів непереносимості статинів, ми пропонуємо розглядати два:
- повна непереносимість статинів — нездатність переносити мінімум три статини у разі застосування в мінімальній добовій початковій дозі;
- часткова непереносимість статинів — нездатність переносити терапію статинами у формі та дозах, необхідних для досягнення мети лікування (включаючи найвищі дози сильнодіючих статинів у разі необхідності).

Для цього визначення за найнижчу добову початкову дозу запропоновано приймати 5 мг розувастатину, 10 мг аторвастатину, 20 мг симвастатину, 20 мг ловастатину, 40 мг правастатину, 40 мг флувастатину та 2 мг пітавастатину.

Часткова непереносимість практично визначається відносно терапевтичних

потреб окремих пацієнтів. Нездатність переносити деякі статини чи деякі дози не повинна розглядатися як непереносимість статинів, за умови, що це не впливає на досягнення мети лікування.

Терапевтичний підхід до непереносимості статинів

Перший крок під час терапії статинами — це оцінка пов'язаності симптомів зі статинами. Сюди належать повний збір анамнезу симптомів, оцінка факторів ризику для непереносимості статинів, тимчасова відміна статинів із наступним повторним призначенням, а також пошук інших причин симптомів. У разі непереносимості статинів малоймовірно, що пацієнт зможе переносити відповідну терапію тим самим або альтернативним статином.

У пацієнтів із непереносимістю статинів слід спробувати дуже низькі дози статинів у зміненому режимі дозування, і, якщо вони переноситимуться, їх слід поступово підвищувати для досягнення найвищих доз, які переносяться. Завдяки цьому обережному підходу більшість пацієнтів може переносити щонайменше деякий ступінь терапії статинами. Окрім цього, можуть знадобитися інші гіполіпідемічні препарати для досягнення відповідної мети. Принципи гіполіпідемічної терапії у випадках непереносимості статинів обговорюються в наступних розділах.

Стимулювання та мотивування пацієнтів покращити дотримання заходів зі зміни способу життя може допомогти в досягненні мети лікування у випадках, коли можливість застосування гіполіпідемічних препаратів обмежена.

Головна мета гіполіпідемічної терапії полягає у зменшенні серцево-судинного ризику, що залежить від взаємодії численних факторів ризику. Контроль інших факторів ризику, особливо артеріальної гіпертензії та куріння, ефективно зменшує серцево-судинний ризик, що може перемістити пацієнтів у категорію меншого ризику з менш суворими цільовими значеннями ліпідемії, яких легше досягти.

Додаткове вживання коферменту Q10 (CoQ10) часто застосовується під час болю у м'язах, пов'язаному із застосуванням статинів, але на сьогодні докази, що підтверджують доцільність його призначення, є суперечливими.

Терапія статинами

У пацієнтів із частковою непереносимістю статинів (тобто у тих пацієнтів, які потребують, але не можуть переносити помірні або високі дози сильнодіючих статинів) слід застосовувати нижчі дози або менш сильнодіючі статини.

Існує гіпотеза, що пацієнтам, які не можуть переносити жоден статин у звичайній початковій добовій дозі, слід спробувати дуже низькі дози та/або застосовувати їх не щодня. Оскільки зв'язок між дозою статину та холестерином ліпопротейдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) є логарифмічним, зниження звичайної дози статину наполовину (або навіть до однієї чверті) все

Продовження на стор. 15.

КЛЕКСАН® еноксапарин



- Висока ефективність та безпека, що доведено клінічними дослідженнями¹
- Наявність мультидозового флакона²
- Шприц-доза з захисною системою голки³



Доведений та передбачуваний захист¹

Коротка інформація про препарат: Клексан®, розчин для ін'єкцій. Клексан® 300, PC UA/10143/01/01, Наказ МОЗ №715 від 10.10.2014; Клексан® 8000 анти-Xa MO/0,8 мл, PC UA/7181/01/01, Наказ МОЗ № 734 від 21.09.2012; Клексан® 2000 анти-Xa MO/0,2 мл, 4000 анти-Xa MO/0,4 мл, 8000 анти-Xa MO/0,8 мл, PC UA/7182/01/01, Наказ МОЗ № 257 від 30.04.2015. **Фармакотерапевтична група:** Антитромботичні засоби. Група гепарину. **Код АТС B01A B05.** **Показання:** Клексан® 300, Клексан® 2000 анти-Xa MO/0,2 мл, 4000 анти-Xa MO/0,4 мл, Профілактика венозної тромбоемболії при хірургічних втручаннях, які супроводжуються помірним і високим тромбогенним ризиком; профілактика тромбоутворення в екстракорпоральному контурі кровообігу під час проведення гемодіалізу; Клексан® 4000 анти-Xa MO/0,4 мл, Профілактика тромбозу глибоких вен у пацієнтів, які знаходяться на постільному режимі у зв'язку з гострими терапевтичними захворюваннями: серцевою недостатністю (III або IV клас за класифікацією NYHA), гострою дихальною недостатністю, гострим інфекційним або ревматичним захворюванням за наявності принаймні ще одного фактора ризику венозної тромбоемболії; Клексан® 300; Клексан® 8000 анти-Xa MO/0,8 мл, Лікування діагностованого тромбозу глибоких вен, що супроводжується тромбоемболією легеневої артерії або без неї та не має тяжких клінічних симптомів, за винятком тромбоемболії легеневої артерії, яка вимагає лікування тромболітичним засобом або хірургічного втручання; лікування нестабільної стенокардії та гострого інфаркту міокарда без зубця Q у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою; лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом/елевацією сегмента ST у комбінації з тромболітичним засобом у хворих, до яких можливе подальше застосування коронарної ангіопластики, а також без неї. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до еноксапарину, гепарину або його похідних, в тому числі інших НМГ. Наявність в анамнезі тяжкої гепариніндукованої тромбоцитопенії (ГІТ) типу II, що була спричинена нефракціонованим гепарином або НМГ. Через відсутність відповідних даних препарат не застосовують у хворих з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну, розрахований за формулою Кокрофта, 30 мл/хв), за винятком пацієнтів, що перебувають на діалізі. **Поширені побічні реакції:** геморагічні прояви, тромбозитовані, безсимптомне та оборотне підвищення рівня тромбоцитів; алергічних реакцій, остеопороз, тимчасове підвищення рівня трансаміназ; гіперкаліємія. **Категорія відпуску:** За рецептом.

¹ Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату, інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики, Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

² Zafar Iqbal et al. Enoxaparin: a pharmacologic and clinical review Expert Opin. Pharmacother. (2011) 12(7):1157-1170.

³ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Клексан® 300. Наказ МОЗ №715 від 10.10.2014

Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Клексан® 8000 анти-Xa MO/0,8 мл, PC UA/7181/01/01, Наказ МОЗ № 734 від 21.09.2012; Клексан® 2000 анти-Xa MO/0,2 мл, 4000 анти-Xa MO/0,4 мл, 8000 анти-Xa MO/0,8 мл, PC UA/7182/01/01, Наказ МОЗ № 257 від 30.04.2015. SAUA.ENO.16.07.0317.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна»

Україна, 01033, Київ, вул. Жилинська, 48-50а, тел.: 0 (44) 354-20-00, факс: +380 (44) 354 20 01. www.sanofi.ua



SANOFI

З М І С Т

КАРДІОЛОГІЯ	
Азилсартан і контроль артеріального тиску: один крок до покращення результатів	
Ю.М. Сіренко	27
Как не пополнить статистику кровотечений, применяя пероральные антикоагулянты?	
А.Н. Пархоменко, А.А. Крикунов, Н.В. Харченко	28-29
Милдронат® в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: известные факты и новые перспективы	
В. Дзерве, А.В. Клименко	30-31
Индивидуализированный подход к выбору НОАК и АВК	
В.Ю. Жаринова	32-33
Персонификация антикоагулянтной терапии: что можно предложить «сложным» пациентам?	
О.С. Сычев, О.И. Иркин	35
Венозный тромбоэмболизм как междисциплинарная проблема: современные возможности диагностики, профилактики и лечения	
Б.М. Тодуров, А.В. Хохлов, Дж. Андерсон и др.	36-37, 40-41
Что может ингибитор АПФ, кроме снижения артериального давления? Место низкодозовых комбинаций периндоприла в кардиологии	
	38-39
Телмисартан в лечении артериальной гипертензии: мы можем позволить себе лучше	
М.Н. Селюк	45
АСК в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: выбор дозы и формы выпуска	
В.И. Мамчур	46-47
Артеріальна гіпертензія у похилому віці: особливості перебігу та лікування	
В.Ю. Приходько	48, 50
Новые возможности оптимизации патогенетической терапии нестабильной стенокардии	
И.В. Давыдова	54
Доступность кардиометаболической терапии как фактор успеха в контроле над стенокардией	
	56

РЕВМАТОЛОГІЯ	
Хроническая боль: быстрое обезболивание или безопасность?	
Д.Г. Рекалов	42-43
Сучасні погляди на ГК-індукований остеопороз	
С.І. Сміян	60-61
Сповільнення деградації суглобового хряща як стратегічне завдання при лікуванні остеоартрозу: докази та перспективи	
В.М. Коваленко, О. Брюєр	62-63
Формирование фармакорезистентности и ее влияние на долговременную эффективность ингибиторов ФНО	
О.Б. Яременко	64-65
К вопросу о диагностике ревматической полимиалгии	
И.И. Князькова, Л.В. Шаповалова	68-69

Tomas Stulc, Richard Ceka, Antonio M. Gotto Jr.

Непереносимість статинів: точка зору клініциста

Продовження. Початок на стор. 13.

одно забезпечує обґрунтований ступінь зниження рівня ліпідів (зрештою, такий підхід дає змогу легко застосовувати відоме «правило шістки» у зворотному напрямі). Численні дослідження серед пацієнтів із гіперхолестеринемією продемонстрували, що розувастатин у дозі 5–10 мг або аторвастатин у дозі 10–20 мг через день забезпечували зниження ХС-ЛПНЩ на 20–40%. У пацієнтів із непереносимістю статинів у анамнезі розувастатин, що застосовували один або два рази на тиждень (у середній дозі 10 мг на тиждень), забезпечував зниження ХС-ЛПНЩ на 23–29% і добре переносився 74–80% пацієнтів. У нещодавньому оглядовому звіті спеціалізованої клініки, котра займається лікуванням гіперхолестеринемії, 90% пацієнтів, які повідомляли про непереносимість різноманітних статинів, фактично могли переносити терапію статинами, хоча більшість отримували знижену дозу та приймали препарат не щодня. Очевидно, ефективність незатверджених режимів дозування щодо зменшення серцево-судинних ризиків не досліджувалася. З другого боку, ефекти більшості статинів проявляються шляхом зниження рівня ХС-ЛПНЩ; тож доцільно буде припустити, що зниження серцево-судинного ризику, яке досягається за допомогою змінених режимів дозування статинів, буде пропорційне їхнім ефектам, спрямованим на зниження ЛПНЩ.

Що стосується практичного підходу до непереносимості статинів, критично важливою є увага до скарг і страхів пацієнта для стимулювання кращого сприйняття та бажання спробувати різні статини й режими дозування, деякі з котрих можуть пов'язуватися з небажаними симптомами. Не менш важливо, щоб лікар переконливо пояснив корисні ефекти терапії щодо зменшення серцево-судинних ризиків.

Також рекомендується визначати рівень креатинінази та проводити печінкові проби до прийняття рішення про терапію статинами з метою визначення порівняльних вихідних значень у разі, якщо в пацієнта відбудеться підвищення показників цих аналізів під час лікування.

Гіполілігемічні препарати, що не належать до групи статинів

Езетиміб знижує рівень ХС-ЛПНЩ на 15–20% (у комбінації зі статинами або як монотерапія) та широко застосовується у пацієнтів із непереносимістю статинів. Езетиміб добре переноситься, але докази користі для серцево-судинної системи обмежені одним дослідженням, яке продемонструвало помірне 6% зниження частоти серцево-судинних ускладнень.

Фібрати переважно застосовують для зниження рівня тригліцеридів та підвищення рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності; вони також знижують рівні ХС-ЛПНЩ, але меншою мірою. Вплив на ХС-ЛПНЩ більш виражений у пацієнтів із гіпертригліцеридемією. Відповідно, зниження серцево-судинного ризику в разі застосування фібратів становить лише 10% у невідібраній популяції пацієнтів, але значно вище

(30%) у пацієнтів із гіпертригліцеридемією. Проте за одночасного застосування фібратів зі статинами слід бути обережними, оскільки така комбінація може підвищувати ризик виникнення болю в м'язах.

Секвестранти (смоли) жовчних кислот забезпечують зниження рівня ХС-ЛПНЩ, яке можна порівняти зі зниженням у разі застосування езетимібу. Також було доведено їхню здатність зменшувати серцево-судинні ускладнення. Смоли є безпечними, але погано переносяться у зв'язку з побічними ефектами з боку шлунково-кишкового тракту. Нещодавно розроблений колевселем має менше побічних ефектів, а пацієнти краще дотримуються його застосування.

Нікотинова кислота схожа на фібрати стосовно її ефектів на рівень ліпідів у крові, але її застосування в клінічній практиці значно зменшилося після двох досліджень із клінічним результатами, які не змогли продемонструвати користь терапії нікотиновою кислотою для серцево-судинної системи.

Інгібітори PCSK9 (протейнова конвертаза субтилізин-кексінового типу 9) — це новий клас гіполілігемічних препаратів, які зовсім нещодавно були затверджені у США та Європі. Вони знижують рівні ХС-ЛПНЩ приблизно на 50%. Метааналіз досліджень фази 2 та 3 продемонстрував зменшення серцево-судинних ускладнень більш ніж на 50% у разі застосування еволокумабу та алірокумабу, а результати великих клінічних досліджень із нетерпінням очікують клініцисти. Непереносимість статинів є одним із затверджених показань до застосування інгібіторів PCSK9.

Висновки

Завдання клініциста включає декілька кроків. По-перше, ідентифікувати пацієнтів із малоймовірною непереносимістю статинів, які, ймовірно, можуть продовжувати застосування певних типів відповідної терапії статинами. По-друге, у разі непереносимості статинів слід розглянути питання про дуже низькі дози статинів та/або змінені режими дозування. Окрім цього, можуть знадобитися інші гіполілігемічні препарати паралельно зі зміною способу життя та кращим контролем інших факторів серцево-судинного ризику. За допомогою цих запобіжних заходів і багатофакторного підходу в більшості пацієнтів можна досягти обґрунтованого покращення рівнів ліпідів у крові, а також значного зниження загального бала серцево-судинного ризику.

З точки зору клініциста, успішний підхід до непереносимості статинів насамперед має на увазі мистецтво успішної комунікації з пацієнтом.

Статтю надруковано в скороченні.
Переклад надано керівником відділу дисліпідемій
ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»
НАМН України, д. мед. н., професором
О.І. Мітченко.

Опубліковано J. Current Atherosclerosis Reports (2015) 17: 69.
Опубліковано онлайн: 21 жовтня 2015 р.
на сайті Springerlink.com із відкритим доступом.



Экспертные рекомендации и реалии практики при выборе антикоагулянта для пациентов с острым коронарным синдромом

По материалам XVII Национального конгресса кардиологов Украины (21-23 сентября, г. Киев)

На клинические исходы у пациентов с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда (ОИМ) влияют многие факторы, одним из которых является характер антикоагулянтной терапии.



Доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 Днепропетровской медицинской академии МЗ Украины (ДМА) Елена Акиндинова

Коваль прокомментировала принципы выбора и назначения инъекционных антикоагулянтов при различных клинических сценариях острого коронарного синдрома (ОКС).

Клинический сценарий № 1

Мужчина 75 лет, с ОИМ, которому проводится тромболитическая терапия (ТЛТ) теноктеплазой на догоспитальном этапе.

Европейские стандарты антикоагулянтной терапии при ОКС (рекомендации ESC 2012 г.) отдают приоритет эноксапарину по сравнению с нефракционированным гепарином (НФГ) в качестве адъювантного антикоагулянта при проведении ТЛТ (класс рекомендации I, уровень доказательности A), а также при первичном чрескожном коронарном вмешательстве — ПЧКВ (класс рекомендации Ib, уровень доказательности B). Первую дозу эноксапарина при ТЛТ — 30 мг предписывается вводить внутривенно болюсно (пациентам моложе 75 лет), затем в дозе 1 мг/кг массы тела подкожно через каждые 12 ч для пациентов всех возрастов (длительность терапии — до 8 дней). Перед ПЧКВ эноксапарин вводится внутривенно болюсно в дозе 0,5 мг/кг массы тела. В этих же рекомендациях указано, что фондапаринукс противопоказан при догоспитальной ТЛТ, а также при ПЧКВ без использования НФГ, однако его можно применять при госпитальной ТЛТ стрептокиназой и при госпитальной терапии всех форм ОКС с учетом индивидуальных рисков.

Унифицированный клинический протокол медицинской помощи при ОКС с элевацией сегмента ST (2014 г.) МЗ Украины повторяет данные рекомендации для эноксапарина при проведении ТЛТ, однако допускает выбор из трех опций адъювантной антикоагулянтной терапии — НФГ, фондапаринукс и эноксапарин, что, по-видимому, продиктовано социальным аспектом оказания помощи. Первую дозу эноксапарина следует вводить в промежуток времени за 15 мин до или 30 мин после начала ТЛТ. У пациентов старше 75 лет и с проявлениями почечной недостаточности внутривенный болюс эноксапарина не вводится, терапия начинается с подкожных инъекций в дозе 0,75 мг/кг массы тела.

Возраст пациента — 75 лет в данном случае является пограничным, но для эффекта быстрого фибринолиза под действием мощного тромболитика (тенектеплазы) введение первого болюса эноксапарина внутривенно является возможным.

Профессор Е.А. Коваль подчеркнула, что неправильное применение или игнорирование адъювантной антикоагулянтной терапии даже при успешной догоспитальной ТЛТ может обернуться повторным закрытием инфарктзависимой коронарной артерии, и проиллюстрировала это еще одним клиническим примером, когда пациенту после успешного тромболитического теноктеплазой без сопутствующей антикоагуляции потребовалась urgentная ЧКВ по прибытию в стационар.

Комментируя медико-социальный аспект выбора антикоагулянта при ОКС, профессор Е.А. Коваль уделила внимание вопросам, связанным с появлением доступных по стоимости биосимиляров низкомолекулярных гепаринов (НМГ).

При обсуждении данной темы были представлены результаты небольшого слепого исследования, проведенного на клинической базе кафедры внутренней медицины ДМА для сравнения фармакокинетического профиля различных формуляций эноксапарина у пациентов с ОИМ по динамике активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) — для оценки фармакокинетики, не контроля за эффективностью. Дизайн

исследования предусматривал независимый и ослепленный лабораторный контроль АЧТВ до и в течение 48 ч после введения Клексана или эноксапарина украинского производства. Решение о назначении того или иного препарата принимали лечащие врачи. У пациентов, получавших Клексан и биосимиляр, наблюдалась различная динамика АЧТВ в течение 48 ч от начала терапии особенно выраженная в первые 6-9 ч от начала терапии. Применение оригинального препарата Клексан приводило к более предсказуемому изменению АЧТВ в первые 9 ч, что особенно важно для догоспитального и раннего госпитального этапов лечения ОИМ, а также при планирующемся ЧКВ.

В ходе интерактивного голосования профессор Е.А. Коваль предложила аудитории ответить на следующий вопрос: может ли изменение отдельных лабораторных характеристик иметь клинические последствия при использовании разных антикоагулянтов?

1. Данный вопрос представляет только академический интерес.
2. Возможно, с ограниченными конечными точками.
3. Да, влияет на смертность, частоту ИМ и реваскуляризаций.
4. Подобное влияние не изучалось.

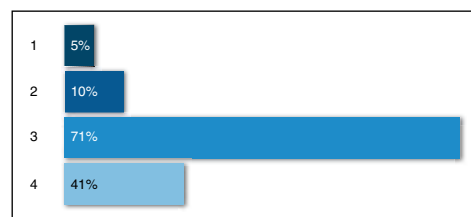


Рис. 1. Результаты интерактивного голосования

Большинство врачей выбрали правильный вариант.

Профессор Е.А. Коваль обосновала ответ результатами исследования французских ученых, которые изучали прогностическую ценность пяти биомаркеров воспаления и тромбообразования у пациентов с ОКС без элевации сегмента ST, а также влияние терапии НФГ и эноксапарина на эти маркеры. Многовариантный анализ показал, что повышение уровня фактора фон Виллебранда в первые 48 ч являлось независимым и достоверным предиктором неблагоприятного исхода (смерть, развитие ИМ, рефрактерная стенокардия) и потребности в реваскуляризации миокарда на 14-е и 30-е сутки наблюдения. Эноксапарин вызывал ингибирование высвобождения фактора фон Виллебранда, что ассоциировалось

с достоверным снижением частоты неблагоприятных событий комбинированной конечной точки по сравнению с группой НФГ (G. Montalescot et al., 1998).

Таким образом, разница в динамике лабораторных показателей коагуляции действительно может определять различия исходов ОКС при терапии сравнимыми антикоагулянтами. Для пациентов с ОИМ или нестабильной стенокардией это может иметь серьезные клинические последствия. Поэтому очевидно, что назрела необходимость проведения исследований с целью подтверждения терапевтической эффективности биосимиляров, используемых в лечении больных высоким кардиоваскулярным риском, тем более что это отвечает требованиям современного украинского законодательства.

Клинический сценарий № 2

Пациент 76 лет, с ОИМ, доставлен в клинику, где возможно выполнение ЧКВ.

Вопрос к аудитории: будет ли решение о введении эноксапарина (Клексана) безопасным и эффективным при выполнении ПЧКВ у пациента такого возраста?

1. Небезопасно в связи с риском кровотечения.
2. Неэффективно в сравнении с НФГ.
3. Эффективность сопоставима с НФГ.
4. Эффективно и безопасно в отношении малых кровотечений.
5. НФГ имеет преимущества, особенно в пожилом возрасте.

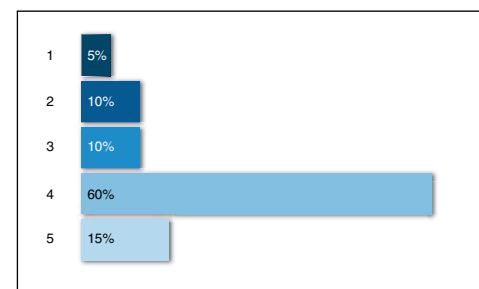


Рис. 2. Результаты интерактивного голосования

Мнения врачей разошлись, но большинство уверено в эффективности и безопасности эноксапарина у пациентов старшей возрастной категории. Действительно, как показал недавно опубликованный субанализ результатов исследования ATOLL, эноксапарин у пациентов с ОКС в возрасте 75 лет и старше не уменьшал частоту конечных точек (смерть, повторный ОКС, экстренная реваскуляризация) в течение 30 дней после ПЧКВ по сравнению с НФГ, но частота малых кровотечений в группе эноксапарина была достоверно ниже: 5,9 против 22,8%. По результатам этого субанализа был сделан вывод о том, что внутривенное введение эноксапарина (Клексана) является безопасной

Справка 3У

Согласно определению Европейского агентства лекарственных средств (ЕМА) биосимиляр — это лекарственный препарат, подобный по эффективности, безопасности и качеству зарегистрированному референтному биотехнологическому лекарственному препарату, срок действия патентной защиты которого истек. В отличие от генериков (копий низкомолекулярных синтетических лекарственных средств) биосимиляр никогда не может быть идентичным референтному препарату, а только подобным ему, поскольку производство биотехнологических лекарственных средств, действующим началом которых является белковая молекула, связано с участием биологических объектов, обладающих значительной индивидуальностью и изменчивостью.

альтернативой НФГ при выполнении ПЧКВ у пожилых пациентов с ОКС (Z. Liu et al., 2016).

В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии по реваскуляризации миокарда (ESC/EACTS 2014 г.) внутривенная инфузия эноксапарина в дозе 0,5 мг/кг массы тела получила класс рекомендации Па при проведении ПЧКВ у больных ОИМ с элевацией сегмента ST (НФГ – I класс рекомендации). Украинский клинический протокол по ОКС с элевацией сегмента ST (2014) аналогично допускает выбор из двух антикоагулянтов при проведении ПЧКВ – НФГ или эноксапарина. Однако докладчик напомнила, что нежелательно переходить с одного антикоагулянта на другой. Для пациентов, у которых терапия ОКС началась с эноксапарина, перед ПЧКВ оптимальным решением будет введение болюса эноксапарина 0,5 мг/кг, если после предыдущей инъекции прошло более 8 ч.

Клинический сценарий № 3

Женщина 67 лет, с повторным ОИМ без элевации сегмента ST (предыдущий перенесла 6 мес назад), в течение недели прогрессирует стенокардия. На ЭКГ – выраженная депрессия сегмента ST. Тропонин 2,3 нг/мл. Болеет сахарным диабетом (СД) 2 типа в течение двух лет, инсулинотерапию не получает. АГ, дислипидемия. Ожирение II степени (индекс массы тела 38,8). Фибромиома матки без кровотечений.

В данном клиническом примере докладчик снова отметила социальный аспект оказания помощи пациентам с ОКС в Украине, а именно: по ургентным показаниям ЧКВ выполняется в рамках бюджетной программы только пациентам с ОИМ с элевацией сегмента ST. Родственникам больной была предложена инвазивная реваскуляризация за собственные средства. В результате потребовалась неделя на сбор средств, и пациентке было успешно проведено ЧКВ на фоне плановой терапии Клексаном в дозе 1 мг/кг подкожно 2 р/сут.

Возникает вопрос: противоречит ли данное решение современным рекомендациям по применению антикоагулянтов у больных ОКС без элевации сегмента ST?

1. Да, противоречит.
2. Не противоречит, так как больная изначально подлежит инвазивной тактике ведения.
3. Пациентка должна получать фондапаринукс с переходом на НФГ перед процедурой.
4. НФГ изначально имеет преимущества, особенно в пожилом возрасте.

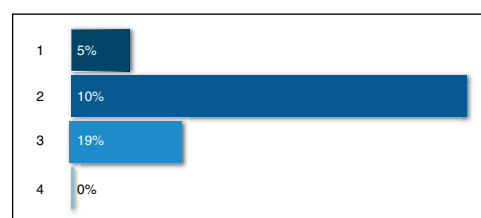


Рис. 3. Результаты интерактивного голосования

Выбор стратегии инвазивного лечения в данном случае абсолютно оправдан, поскольку пациентка имеет сразу несколько значимых факторов тромботического риска: ОИМ в анамнезе, высокий уровень сердечного тропонина, стойкую депрессию сегмента ST и СД. Риск перехода в ОИМ с элевацией сегмента ST очень высокий. В то же время геморрагический риск у пациентки умеренный, его формируют только возраст старше 65 лет и женский пол.

Европейские рекомендации по ОКС без элевации сегмента ST (ESC 2015 г.) предписывают фондапаринукс (2,5 мг/сут подкожно) независимо от стратегии лечения. Эноксапарин (1 мг/кг 2 р/сут подкожно) или НФГ рекомендуются, если фондапаринукс не доступен. Вместе с тем не рекомендуется одновременное применение НФГ и НМГ, а такое переключение при решении вопроса о выполнении ЧКВ будет неизбежным. Поэтому в данном случае, с учетом того что вариант отсроченной ЧКВ был предусмотрен заранее, назначение эноксапарина с первых часов ОКС является вполне обоснованным и рациональным решением.

В пользу выбора эноксапарина также свидетельствуют результаты анализа Национального французского реестра FAST-MI, который ведется с 2010 г. и содержит данные 1734 пациентов с ОИМ без элевации сегмента ST. 240 пациентов получали антикоагулянтную терапию фондапаринуксом, 1027 – эноксапаринном. Пациенты имели сопоставимые оценки риска по шкале GRACE. В обеих группах частота применения инвазивной стратегии составила 69%. Частота госпитальных кровотечений и годичная выживаемость достоверно не различались между группами эноксапарина и фондапаринукса. Многовариантный анализ Кокса, полностью скорректированный с учетом остальных влияющих факторов, показал, что применение фондапаринукса не ассоциировалось со снижением риска смерти. Анализ с подбором пар пациентов с одинаковой предрасположенностью к кровотечениям также показал сопоставимую годичную выживаемость в группах эноксапарина и фондапаринукса. Лучшая выживаемость отмечена в подгруппе пациентов, которым фондапаринукс вводили в комбинации с НФГ (E. Puymirat et al., 2014).

Выводы

Эноксапарин (оригинальный препарат Клексан) является оптимальным антикоагулянтом для использования при всех формах ОКС независимо от стратегии лечения.

Фондапаринукс при современной тактике терапии не обеспечивает достоверно лучшей выживаемости больных независимо от формы ОКС, но в целом характеризуется высокой безопасностью и может применяться у госпитализированных пациентов с низким и очень низким риском, у которых не планируется инвазивная реваскуляризация миокарда.

Для широкого применения биосимиларов Клексана необходимо изучение их терапевтической эквивалентности.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



ДАЙДЖЕСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Оценка связи понижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности с риском кардиоваскулярных событий на фоне терапии статинами и гиполипидемической терапии без использования статинов

Целью нового метаанализа было оценить связь терапии статинами и другими гиполипидемическими препаратами и снижения уровня ХС ЛПНП с уменьшением относительного сердечно-сосудистого риска.

Источниками данных для исследования послужили базы данных MEDLINE и EMBASE (с 1966 по июль 2016 года). Основными критериями включения были произошедшие сердечно-сосудистые события (ССС), в т. ч. инфаркт миокарда (ИМ). После изучения 9 различных терапевтических подходов снижения ХС ЛПНП все данные были стандартизированы и подвергнуты регрессионному анализу.

Исследователи проанализировали данные 312 175 пациентов (средний возраст 62 года, 24% женщин, средний исходный уровень ЛПНП 3,16 ммоль/л). Относительный риск (ОР) основных ССС на 1 ммоль/л уменьшения ХС ЛПНП составил 0,77 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,71-0,84; $p < 0,001$) – для терапии статинами и 0,75 (95% ДИ 0,66-0,86; $p = 0,002$) – для гиполипидемической терапии без использования статинов (т. е. на фоне диеты, применения секвестрантов желчных кислот, эзетимиба и при формировании еюноилеального анастомоза) (различия между группами $p = 0,72$).

Относительные риски для других видов терапии, обусловленные степенью снижения ХС ЛПНП, составили: для ниацина – 0,94 (95% ДИ 0,89-0,99) против 0,91 (95% ДИ 0,90-0,92) ($p = 0,24$); для фибратов – 0,88 (95% ДИ 0,83-0,92) против 0,94 (95% ДИ 0,93-0,94) ($p = 0,02$), что ниже, чем ожидалось (т. е. большее снижение риска); для ингибиторов белка – переносчика холестерина эфира – 1,01 (95% ДИ 0,94-1,09) против 0,90 (95% ДИ 0,89-0,91) ($p = 0,002$), что выше, чем ожидалось (т. е. меньшее снижение риска); для ингибиторов PCSK9 – 0,49 (95% ДИ 0,34-0,71) против 0,61 (95% ДИ 0,58-0,65) ($p = 0,25$).

Достигнутый абсолютный уровень ХС ЛПНП был в значительной степени ассоциирован с абсолютным уровнем больших коронарных событий (11 301 событие, в т. ч. коронарной смерти или ИМ) в исследованиях по первичной (вероятность ССС снижалась на 1,5% на каждый 1 ммоль/л снижения уровня ХС ЛПНП; $p = 0,008$) и вторичной профилактики (вероятность ССС снижалась на 4,6 на каждый 1 ммоль/л снижения уровня ХС ЛПНП; $p < 0,001$).

Проведенный анализ выявил, что уменьшение относительных рисков основных ССС вследствие применения статинов сопоставимо с таковым при терапии препаратами, регулирующими экспрессию рецепторов ЛПНП путем изменения уровня ХС ЛПНП (т. е. на фоне коррекции питания, лечения секвестрантами желчных кислот, эзетимибом и при формировании еюноилеального анастомоза). Более низкие достигнутые уровни ЛПНП коррелировали с более низкими показателями возникновения больших коронарных событий.

Полиморфизм гена гемоксигеназы-1: связь с прогрессированием атеросклероза и риском сердечно-сосудистых заболеваний

Фермент гемоксигеназа-1 (ГО-1) – ключевой антиоксидант с выраженными цитопротекторными эффектами. Исследователи the Bruneck Study подробно изучили обнаруженную ранее ассоциацию полиморфизма tandemных повторов с переменным числом звеньев (ТППЧЗ) в промоторной области гена ГО-1 с риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в общей популяции.

В ходе исследования ($n = 812$, возраст 45-84 года, 49,4% мужчин) у пациентов в период с 1995 по 2010 год регистрировали все случаи инсульта, ИМ или сосудистой смерти. Прогрессирование атеросклероза сонных артерий измеряли с помощью ультразвука высокой разрешающей способности. Длину ТППЧЗ ГО-1 определяли с помощью полимеразной цепной реакции.

Результаты показали, что у лиц, имеющих ≥ 32 tandemных повтора на обеих аллелях ГО-1, по сравнению с остальной популяцией отмечались: существенно увеличенный риск ССЗ (относительный риск (ОР) 5,45; 95% ДИ 2,39-12,42; $p < 0,0001$), ускоренное прогрессирование атеросклероза (средний показатель различий атеросклероза – вероятное отклонение) 2,1 (0,8-5,6) по сравнению с 0,0 (0,0-2,2) мм; $p = 0,0012$), у них также наблюдалась тенденция к более высоким уровням окисленных фосфолипидов на apoB-100 (средний показатель ОкФЛ / уровень apoB (вероятное отклонение), 11 364 (4160-18 330) по сравнению с 4844 (3174-12 284); $p = 0,0554$).

Повышенный риск ССЗ у пациентов, гомозиготных по количеству повторов ≥ 32 , был обнаружен в обобщенном анализе данных 7848 участников проспективных исследований the Bruneck Study, SAPHIR и KORA (ОР 3,26; 95% ДИ 1,50-7,33; $p = 0,0043$).

Результаты исследований свидетельствуют: у больных с большой протяженностью tandemных повторов на обеих аллелях гемоксигеназы-1 существенно повышен риск ССЗ из-за ускоренного развития атеросклероза и снижения антиоксидантной защиты.

Триметиламинооксид и риск смерти у пациентов с заболеванием периферических артерий

Новое проспективное исследование впервые показало, что повышенные уровни триметиламинооксида (ТМАО) плазмы являются важным прогностическим маркером у пациентов с заболеванием периферических артерий (ЗПА).

Производство проатерогенного метаболита ТМАО кишечной микрофлорой из питательных веществ ускоряет развитие атеросклероза у животных и связано с повышенным риском атеросклеротического заболевания коронарных артерий у людей. Ранее о пользе измерения уровней ТМАО в плазме крови для стратификации риска у пациентов с ЗПА не сообщалось.

Исследователи изучили корреляцию между уровнем ТМАО плазмы натощак и 5-летней смертностью от всех причин, разделенной по подтипам исходя из наличия ЗПА и ИБС у 935 пациентов с ЗПА, перенесших плановую коронарографию. Медиана уровня ТМАО плазмы составила 4,8 мкмоль/л (диапазон 2,9-8,0 мкмоль/л). Повышенные уровни ТМАО были связаны с 2,7-кратным увеличением риска смертности (ОР 2,86; 95% ДИ 1,82-3,97; $p < 0,001$). Подобное прогностическое значение повышенного уровня ТМАО наблюдалось также у пациентов с ЗПА с вовлечением каротидных, некаротидных артерий и артерий нижних конечностей.

Таким образом, ТМАО, проатерогенный метаболит, образуемый кишечными микробами, является прогностическим маркером долгосрочного риска кардиоваскулярных событий. Прогностическое значение ТМАО увеличивается у больных с ЗПА. Эти данные указывают на целесообразность определения триметиламинооксида плазмы для более точного отбора пациентов высокого риска с ЗПА и заболеванием коронарных артерий (или без него), которые могут нуждаться в более строгой и специфической диете и назначении фармакотерапии.

<http://www.webcardio.org>

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. Пасечнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
В.В. Поворознюк, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
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 фізичної 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.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Дехтяр	Адреса для листів: вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
ПРОВІДНІ МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Наталія Семенова	Контактні телефони: Редакція.....521-86-98, 521-86-97 Відділ маркетингу.....521-86-91, 521-86-86 Відділ передплати та розповсюдження.....364-40-28
МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова	
	Інна Головка	
	Зоя Маймескул	
	Мирослава Табачук	
АСИСТЕНТИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Ганна Дребот	
	Леся Іванченко	Газету віддруковано у типографії «Юнівест-Принт», м. Київ, вул. Дмитрівська, 44-б.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалін Крайчев	Підписано до друку 22.11.2016 р.
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	Замовлення № . Наклад 15 000 прим.

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

Здоров'я України

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

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

89326

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОЇДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПЕДІАТРІЯ »

37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«УРОЛОГІЯ, НЕФРОЛОГІЯ, АНДРОЛОГІЯ»

86683

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

49561

НАШ САЙТ:

www.health-ua.com

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

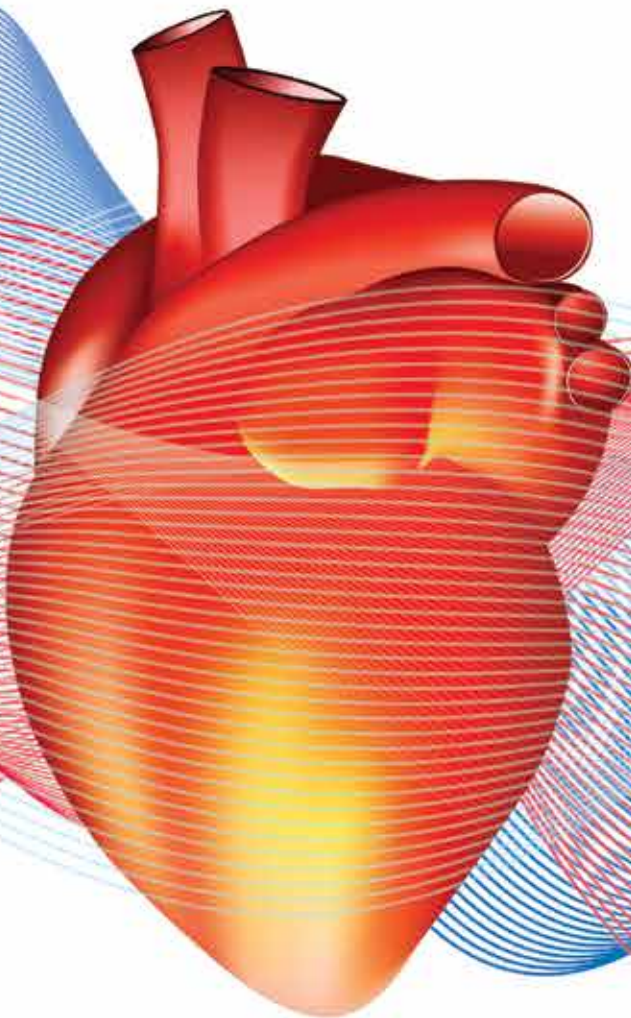
У середньому
понад 8000
відвідувань
на день

НАРЕШТІ! УВАГА!

ПЕРША ТА ЄДИНА В УКРАЇНІ

3-КОМПОНЕНТНА ГЕНЕРИЧНА КОМБІНАЦІЯ

● ВАЛСАРТАНУ ● АМЛОДИПІНУ ● ГІДРОХЛОРТІАЗИДУ^{1, 2, 3, 4}



ПОТРІЙНА СИЛА⁴
ДЛЯ ПОКРАЩЕНОГО КОНТРОЛЮ АТ



ПОТРІЙНИЙ ЗАХИСТ⁴
ОРГАНІВ-МІШЕНЕЙ



► За українською ціною⁴

► Від лідера довіри українців – фармацевтичної компанії «Дарниця»⁵

¹Перша та єдина генерична 3-компонентна комбінація валсартану, амлодіпину та гідрохлортіазиду, зареєстрована в Україні

²За даними Державного реєстру лікарських засобів МОЗ України про зареєстровані препарати станом на 16 квітня 2016 р. (www.drz.kiev.ua)

³Дані представлені ООО "Проксіма Рісерч" № 363 від 13 травня 2016 р.

⁴<http://www.apteka.ua/article/371624>

⁵За даними соціологічного дослідження 2015 р., репрезентативного для дорослого населення України — споживачів лікарських засобів — за показником «довіра» до суб'єктів фармацевтичної галузі

ТіараТrio®. Р.п. №UA/15069/01/01 від 06.04.2016 р. **Склад.** 1 таблетка по 5 мг/12,5 мг/160 мг містить: амлодіпину бесилат в перерахуванні на амлодіпін 5 мг, гідрохлортіазид 12,5 мг, валсартан 160 мг; 1 таблетка по 10 мг/12,5 мг/160 мг містить: амлодіпину бесилат в перерахуванні на амлодіпін 10 мг, гідрохлортіазид 12,5 мг, валсартан 160 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антагоністи ангіотензину II, інші комбінації. Код АТХ C09D X01. **Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів з артеріальним тиском, адекватно контрольованим комбінацією амлодіпину, валсартану і гідрохлортіазиду, які застосовують у вигляді трьох окремих препаратів або у вигляді двох препаратів, один з яких є комбінованим. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин, інших сульфонамідів, похідних дигідропіридину або до будь-якої допоміжної речовини. Протипоказано вагітним та жінкам, які планують завагітніти. Порушення функції печінки, білярний цироз або холестаз. Тяжкі порушення функції нирок, анурія, перебування на діалізі. Супутнє застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок. Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурикемія. Тяжка гіпотензія. Шок, включаючи кардіогенний. Обструкція вивідного тракту лівого шлуночка. Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда. Не призначають дітям. **Побічні реакції.** Можливі реакції з боку системи крові та лімфатичної системи (агранулоцитоз, пригнічення кісткового мозку, зниження рівнів гемоглобіну і гематокриту, гемолітична анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія), з боку імунної системи (гіперчутливість), з боку метаболізму та живлення (анорексія, гіперкальціємія, гіперлікемія, гіперліпідемія, гіперурикемія, гіперхлоремічний алкалоз, гіпокаліємія, гіпомаліємія, гіпонатріємія, посилення метаболічних ознак діабету), з боку психіки (депресія, безсоння або порушення сну, зміни настрою, зникновість), з боку нервової системи (порушення координації, запаморочення, дисгевзія, екстрапірамідний синдром, головний біль, гіпертонія, летаргія, парестезія, периферична нейропатія, сонливість, синкопе, тремор), а також з боку органів зору та слуху, з боку серця та судинної системи, з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння, з боку ШКТ, печінки та жовчовивідних шляхів, з боку шкіри та підшкірних тканин, скелетно-м'язової системи і сполучної тканини, з боку нирок і сечовидільної системи, репродуктивної системи, молочних залоз та ін. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. **Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.**

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

Как повысить эффективность лечения АГ в Украине: новый опыт, новые возможности

Неудовлетворительный контроль артериального давления (АД) по-прежнему остается одной из главных причин высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности во всем мире и в Украине. Между тем улучшение контроля этого показателя в популяции больных артериальной гипертензией (АГ) приводит к значимому снижению сердечно-сосудистого риска: так, снижение АД на 20 мм рт. ст. обуславливает уменьшение риска развития осложнений на 40% (D. Ettehad et al., 2016). Новые возможности в достижении целевых уровней АД, в том числе у «сложных» пациентов, обсуждались на одном из научных заседаний XVII Национального конгресса кардиологов Украины (21-23 сентября, г. Киев).

Ректор ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» (ДМА), академик НАМН Украины Георгий Викторович Дзяк отметил, что в реальной клинической практике приблизительно две трети пациентов с АГ не достигают



целевых уровней АД и остаются незащищенными от осложнений данного заболевания, среди которых наиболее частым и тяжелым является инсульт. Именно высокая заболеваемость инсультами свидетельствует о неудовлетворительном контроле АД в популяции. Это подтверждают результаты клинических исследований, в частности крупного исследования HONEST, в котором

продемонстрирована взаимосвязь уровня утреннего систолического АД (САД) и риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Двухлетнее наблюдение за более чем 21 тыс. пациентов показало, что инсульты возникали чаще коронарных событий при плохо контролируемой АГ (Kario et al., 2016).

Украина — среди стран с неудовлетворительным контролем АД, о чем свидетельствует высокая частота смерти от острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). Если обратиться к многочисленным причинам плохого контроля АД в украинской популяции, то, безусловно, большое значение имеют организационные моменты и отсутствие целостной стратегии управления качеством предоставления медицинской помощи, однако нельзя сбрасывать со счетов и недостаточную работу врачей с пациентами, и инертность специалистов в отношении применения современных методов лечения. В Украине многие врачи обладают достаточным уровнем знаний в области диагностики и лечения АГ, и выявляемость данного заболевания за последние годы существенно увеличилась. Тем не менее настойчивость, формирование партнерских отношений с пациентами, обеспечение их высокой приверженности к терапии — это те моменты, над которыми следует еще много работать. Важнейшим пунктом на пути к улучшению контроля АД является и выбор антигипертензивных препаратов, которые должны соответствовать современным требованиям в отношении эффективности и безопасности. В числе требований, предъявляемых на современном этапе к антигипертензивным препаратам, в первую очередь следует обратить внимание на длительное и стабильное действие (≥ 24 ч), которое сегодня оценивается по соотношению Т/Р (trough/peak ratio — отношение минимального антигипертензивного эффекта к максимальному). Оптимальным считается соотношение Т/Р $> 50\%$, именно при этом условии препарат может быть рекомендован для однократного применения в течение суток. Кроме того, препараты должны обладать способностью предупреждать или замедлять поражение органов-мишеней (головного мозга, сердца, почек) и благоприятным профилем безопасности. Особую актуальность сегодня приобретает также доступность препаратов для большинства пациентов.

Однако даже если выбор сделан в пользу препарата, отвечающего перечисленным требованиям, в большинстве случаев невозможно достигнуть эффективного контроля АД и достаточного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений без назначения комбинированной терапии. Это отражено и в международных рекомендациях по лечению АГ, в которых указывается, что примерно треть пациентов с АГ высокого и очень высокого риска и 41% пожилых больных АГ нуждаются в назначении трех антигипертензивных средств. Основой комбинированной антигипертензивной терапии должен служить блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), который составляет оптимальные комбинации с антагонистом кальция или диуретиком. В настоящее время на фармацевтическом рынке появились не только двух-, но и трехкомпонентные фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, что открывает новые возможности в обеспечении удобства длительного лечения и, следовательно, приверженности к нему больных. Для украинских пациентов важно, что такая комбинация уже

производится в нашей стране и имеет оптимальные ценовые характеристики. Речь идет о фиксированной комбинации валсартана (160 мг), амлодипина (5 или 10 мг) и гидрохлортиазида (12,5 мг) — препарате Тиара Трио®. Все три компонента этой комбинации являются одними из лучших представителей своего класса, имеют широкую доказательную базу эффективности и безопасности в лечении АГ и профилактике осложнений и соответствуют всем современным требованиям, предъявляемым FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США) к антигипертензивным препаратам. Из зарегистрированных в Украине тройных комбинаций на основе блокаторов РААС на сегодняшний день только комбинация валсартан + амлодипин + гидрохлортиазид имеет утверждение и одобрение FDA.

Валсартан — широко применяемый во всем мире блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА), доказательная база которого включает исследования с участием пациентов с АГ, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, сахарным диабетом. Индекс Т/Р валсартана составляет 66%, таким образом, стабильный контроль АД на протяжении суток при однократном приеме этого препарата, особенно в комбинации с другими средствами, можно обеспечить практически у всех пациентов с АГ.

Валсартан обладает всеми «классовыми» преимуществами БРА: стабильным антигипертензивным эффектом при однократном приеме, «плавным» началом действия, способностью оказывать выраженные органопротекторные эффекты, благоприятным профилем безопасности, положительным влиянием на углеводный и липидный обмен, прекрасной переносимостью. Таким образом, валсартан — оптимальная основа для комбинированной антигипертензивной терапии. Включение в комбинацию амлодипина и гидрохлортиазида означает не только влияние на многочисленные патогенетические звенья АГ и усиление антигипертензивного действия, но также суммирование органопротекторных эффектов терапии. Кроме того, риск развития побочных эффектов амлодипина (отеки лодыжек) и гидрохлортиазида (влияние на метаболические показатели) при использовании в комбинации с блокатором РААС минимизируется.

Важно, что клиническая эффективность комбинации валсартана, амлодипина и гидрохлортиазида доказана в рандомизированных клинических исследованиях Ex-FAST, Ex-STAND и восьминедельном двойном слепом многоцентровом исследовании с параллельными группами, проведенном E.D. Deeks и соавт.

Недавно в Украине также было проведено многоцентровое исследование с использованием данной комбинации (препарат Тиара Трио®). О результатах этого исследования рассказала в своем выступлении профессор кафедры внутренней медицины 3 ДМА МЗ Украины, доктор медицинских наук Татьяна Владимировна Колесник.



Эффективность препарата Тиара Трио® («Фармацевтическая фирма «Дарница») сравнивалась с таковой оригинального препарата Ко-Эксфорж (Novartis Pharma Stein AG). В исследование были включены 90 пациентов (большинство мужчин, средний возраст — 67 лет) с избыточной массой тела и 10-летним анамнезом АГ.

Исследуемые препараты больные принимали по 1 таблетке 1 раз в сутки независимо от приема пищи в течение 28 дней. В исследовании использовались современные критерии оценки эффективности лечения АГ, и с этой целью

определялись уровни АД при офисном и домашнем измерении, суточный профиль и вариабельность АД по данным суточного мониторирования АД (СМАД) и уровень центрального АД (ЦАД).

Уже после первого месяца лечения у пациентов обеих групп был достигнут выраженный и стойкий антигипертензивный эффект. По данным СМАД, через 1 мес снижение САД на протяжении суток в группах пациентов, принимавших Тиара Трио® и оригинальную комбинацию, было одинаковым и составило 29 мм рт. ст. (дневное снижение — 31,56 мм рт. ст., ночное — 26,42 мм рт. ст.). Что касается уровня диастолического АД (ДАД), то его снижение за сутки составило 17,98 мм рт. ст. (днем — 19,5 мм рт. ст., ночью — 15,15 мм рт. ст.).

Показано также, что у пациентов обеих групп достоверно уменьшались уровень ЦАД и скорость распространения пульсовой волны (СРПВ). Это важные данные, если учитывать, что ЦАД и СРПВ рассматриваются сегодня как маркеры сердечно-сосудистого риска. Продemonстрировано, что увеличение ЦАД на 10 мм рт. ст. в большей степени влияет на риск сердечно-сосудистой смерти, чем аналогичное повышение брахиального САД (K.L. Wang et al., 2009). Поскольку в исследование были включены пациенты с уже пораженными сосудами (СРПВ = 11,34 м/сек⁻¹), то можно сделать вывод, что препарат Тиара Трио® в течение достаточно короткого времени обеспечивает улучшение упруго-эластических свойств крупных артерий, снижая СРПВ до 10,48 м/сек⁻¹. Данный эффект наряду со снижением брахиального АД и ЦАД обеспечивает дополнительный вклад в уменьшение сердечно-сосудистого риска.

По данным исследования, целевой уровень АД был достигнут у 81,4% пациентов, принимавших препарат Тиара Трио®; снижение САД на ≥ 10 мм рт. ст. и ДАД на ≥ 5 мм рт. ст. наблюдалось у 97,7% пациентов. Эти данные оказались сопоставимыми с таковыми в группе больных, получавших оригинальную тройную комбинацию. Количество случаев возникновения побочных эффектов (2 случая) на фоне приема препарата Тиара Трио® не превысило таковое в группе сравнения. В обоих случаях не требовалась отмена препарата. В последующем возникшие нежелательные явления самостоятельно устранились. Терапия препаратом Тиара Трио® оценена исследователями как эффективная и безопасная. Таким образом, препарат Тиара Трио® является терапевтически эквивалентным оригинальному препарату Ко-Эксфорж.

Докладчик отметила, что наличие в Украине тройной антигипертензивной комбинации отечественного производителя, обладающей такой же терапевтической эффективностью, как и оригинальная, но при этом более доступной по цене, является важной информацией для врачей и пациентов. Использование трехкомпонентной комбинации антигипертензивных средств позволит достигать целевого уровня АД у пациентов с неудовлетворительным контролем на фоне применения двойных комбинаций.

Согласно данным популяционного исследования, проведенного в городе Днепр, 46% жителей города в возрасте 30–70 лет имеют АГ (тогда как, по данным официальной статистики, эта цифра не превышает 32%). При этом эпизодический прием антигипертензивных препаратов осуществляют 43% пациентов, а 10% — принимают препараты курсами. Однако даже при регулярном лечении целевой уровень АД достигается только в 19% случаев. С учетом общего количества городского населения АД на фоне регулярной терапии снижается до целевых уровней только у 13,8% больных АГ. Очевидно, что даже в крупном городе с хорошей научной и клинической базой, при обеспечении достаточным количеством квалифицированных кадров и диагностическим оборудованием контроль АД остается неудовлетворительным.

Для изменения ситуации необходимо научить врачей пользоваться всеми инструментами, которые имеются у них в руках, убедить уделять больше внимания больным АГ для предотвращения их перехода в группу пациентов-инвалидов. Самые простые меры — самоконтроль АД с ведением дневника, совместная оценка сердечно-сосудистого риска, упрощение схем и оптимизация режима лечения, назначение эффективных и одновременно доступных антигипертензивных комбинаций в итоге приблизят нас к главной цели — снижению смертности от сердечно-сосудистых осложнений, которые часто развиваются на фоне неудовлетворительного контроля АД.

Подготовила Наталья Очеретяная

ПРЕСС-РЕЛИЗ



Новое исследование демонстрирует меньший риск возникновения обширных кровотечений при использовании дабигатрана по сравнению с ривароксабаном для профилактики инсульта в условиях реальной практики

Журнал Американской медицинской ассоциации (JAMA) «Внутренняя медицина» публикует независимое исследование, проведенное учеными из Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA), в котором сравнивались результаты лечения препаратом дабигатран (150 мг два раза в сутки) и ривароксабан (20 мг один раз в сутки) в условиях реальной практики [1].

Дабигатран был ассоциирован с более низкой частотой внутричерепных кровотечений, обширных внечерепных и серьезных кровотечений из желудочно-кишечного тракта по сравнению с ривароксабаном.

Ингельхайм, Германия, октябрь 2016 года. В крупном наблюдательном исследовании, проведенном FDA, было установлено, что у пациентов с фибрилляцией предсердий применение дабигатрана (150 мг два раза в сутки) демонстрирует более низкую частоту внутричерепных и внечерепных кровотечений, включая обширные кровотечения из желудочно-кишечного тракта, по сравнению с приемом ривароксабана (20 мг один раз в сутки). На сегодняшний день это исследование является крупнейшим наблюдательным исследованием, в котором сравнивали два лекарственных средства. В ходе исследования были проанализированы данные более 118 тысяч пациентов с фибрилляцией предсердий. В редакторском предисловии к статье в журнале JAMA «Внутренняя медицина» высказывается мнение, что лечащим врачам следует «назначать дабигатран вместо ривароксабана для пациентов с фибрилляцией предсердий» [2].

Основными результатами данного исследования являются следующие:

- Дабигатран 150 мг ассоциирован с существенно более низкой частотой кровотечений, чем ривароксабан 20 мг, включая внутричерепные кровоизлияния и обширные кровотечения из желудочно-кишечного тракта.
- По всем другим конечным точкам исследования (первичным и вторичным), результатам безопасности и эффективности показатели обоих препаратов были сопоставимы или же лучшими у дабигатрана 150 мг.

«Данный анализ отчетливо показывает благоприятный профиль безопасности дабигатрана и преимущества, которые предоставляет применение этого препарата для широкого круга пациентов с фибрилляцией предсердий в повседневной клинической практике, — заявил вице-президент по медицинским вопросам компании Берингер Ингельхайм, профессор Йорг Крейцер. — Исследование дает лечащим врачам ценную информацию для обоснования выбора терапии, которая принесет наибольшую пользу для пациентов. Оно также подтверждает результаты других исследований, проводившихся в условиях реальной практики и опубликованных ранее в этом году. Результаты исследования дополняют доказательную базу дабигатрана, которая демонстрирует положительный профиль безопасности и эффективности этого препарата».

Благоприятный профиль безопасности применения дабигатрана, который изначально был установлен в испытаниях RE-LY®, неоднократно подтверждался рядом исследований, проводившихся различными организациями в условиях реальной клинической практики. Кроме того, дабигатран является единственным пероральным антикоагулянтом, не относящимся к антагонистам витамина К (АВК), для которого одобрен и доступен специфический антидот, применяемый в экстренных ситуациях, когда необходима незамедлительная отмена антикоагулянтного действия [8, 9]. Идаруцизумаб (Праксбайнд®) доступен в более чем 5500 медицинских учреждений по всему миру, включая 2500 больниц в Европе.

Об исследовании, проведенном Грехамом и коллегами из FDA и опубликованном в журнале JAMA «Внутренняя медицина»

В ретроспективном наблюдательном исследовании, проводившемся в условиях реальной клинической практики, сравнивали риск возникновения инсульта, кровотечений и смерти при применении препаратов дабигатран и ривароксабан у 118 891 пациента из США, которые страдают неклапанной фибрилляцией предсердий и получают медицинскую помощь по программе Medicare [1]. Все пациенты начинали терапию дабигатраном или ривароксабаном с ноября 2011 года по июнь 2014 года, были в возрасте от 65 лет и имели сопутствующие заболевания. Всего в ретроспективный анализ группы пациентов, впервые начавших лечение препаратами, было включено 52 240 пациентов, которые получали препарат Прадакса®, и 66 651 пациент на приеме ривароксабана. Разница в исходных характеристиках пациентов была скорректирована с использованием обращенных вероятностей по взвешенным показателям предрасположенности. Пациенты, которые ранее принимали варфарин или пероральные не-АВК антикоагулянты, были исключены из исследования. Участники исследования получали препараты в стандартных дозировках: дабигатран (150 мг два раза в сутки) и ривароксабан (20 мг один раз в сутки). Данное испытание проводилось в рамках совместной инициативы центров по оказанию медицинских услуг по программам Medicare, Medicaid и FDA.

Дабигатрана этексилат (Прадакса®)

Клинический опыт применения дабигатрана составляет более 6 миллионов пациенто-лет по всем зарегистрированным в мире показаниям. Дабигатран присутствует на рынке уже более 7 лет и одобрен для применения в более чем 100 странах.

В настоящее время дабигатрана этексилат одобрен по следующим показаниям к применению [3, 4]:

- профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и риском возникновения инсульта;
- первичная профилактика венозных тромбоэмболических случаев у пациентов, которым предстоит элективная операция по эндопротезированию тазобедренного или коленного сустава;
- лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых.

Дабигатран, прямой ингибитор тромбина, стал первым повсеместно одобренным препаратом из нового поколения пероральных антикоагулянтов прямого действия, который предназначен для восполнения неудовлетворенной медицинской потребности в профилактике и лечении острых и хронических тромбоэмболических заболеваний. Мощное антитромботическое действие при применении прямых ингибиторов тромбина достигается путем специфической блокады активности тромбина, центрального фермента в процессе свертывания крови. В отличие от АВК, которые переменено действуют через различные факторы свертывания крови, дабигатран оказывает эффективное, предсказуемое и воспроизводимое антикоагулянтное действие [5-7]. Для дабигатрана характерны низкий риск взаимодействия с другими лекарствами и отсутствие взаимодействия с пищей, кроме того, его применение не требует повседневного контроля свертывания крови или обязательной коррекции дозы [3, 4].

вен (ТГВ) и легеневої емболії (ЛЕ) та запобігання рецидивуючому ТГВ і ЛЕ у дорослих. **Протипоказання.** Відома підвищена чутливість до дабигатрану або дабигатрану етексилату, або до будь-якого з інгредієнтів препарату; тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»); активні клінічно значущі кровотечі; пошкодження або стан, який розглядається як істотний фактор ризику значних кровотеч, зокрема поточна або нещодавня шлунково-кишкова виразка, наявність злоякісних пухлин з високим ризиком кровотечі, нещодавнє пошкодження головного або спинного мозку, хірургічна операція на спинному мозку або офтальмологічна хірургічна операція, нещодавня внутрішньомозкова кровотеча, відоме або підозрюване езофагеальне варикозне розширення судин, артеріовенозні мальформації, судинні анеризми або значні інтраспінальні або інтрацеребральні судинні патології; одночасне застосування будь-якого антикоагуляційного лікарського засобу, такого як нефракціонований гепарин (НФГ), низькомолекулярні гепарини (еноксапарин, дальтепарин та ін.), похідні гепарину (фондапаринукс та ін.), пероральні антикоагулянти (варфарин, ривароксабан, апіксабан та ін.), за винятком випадків переходу із або на антикоагулянтну терапію (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або коли НФГ застосовують у дозах, необхідних для підтримання відкритого центрального венозного або артеріального катетера (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); порушення функції печінки або захворювання печінки, що може вплинути на виживання; одночасне

Дабигатран являється єдиним пероральним не-АВК антикоагулянтом з утвердженим к применению антидотом идаруцизумаб (Праксбайнд®).

О компании Берингер Ингельхайм

Берингер Ингельхайм представляет собой одну из 20 ведущих мировых фармацевтических компаний. Штаб-квартира компании расположена в городе Ингельхайм, Германия, а во всем мире функционирует 145 ее филиалов с общим количеством персонала в 47 500 человек. Основное направление деятельности данной семейной компании, основанной в 1885 году, заключается в исследовании, разработке, производстве и коммерческом выпуске новых лекарственных средств, имеющих высокое терапевтическое значение в лечении людей и в ветеринарной медицине.

Социальная ответственность является важным элементом корпоративной культуры компании Берингер Ингельхайм. Она включает глобальную вовлеченность в социальные проекты, как, например, инициатива «Больше здоровья» (Making More Health), а также предполагает заботу о собственных сотрудниках. Уважение, равные возможности, баланс карьеры и семьи обеспечивают основу взаимовыгодного сотрудничества. Во всех направлениях своей деятельности компания уделяет внимание защите окружающей среды и поддержанию экологической целостности.

В 2015 году чистый объем продаж компании Берингер Ингельхайм достиг около 14,8 миллиарда евро. Расходы на научно-исследовательскую деятельность составляют 20,3% от этой суммы.

Более подробную информацию вы можете получить на сайте нашей компании www.boehringer-ingenelheim.com

Данный пресс-релиз выпущен Штаб-квартирой корпорации, расположенной в городе Ингельхайм, Германия, и предназначен для информирования о нашей глобальной деятельности. Берингер Ингельхайм РЦВ ГмБХ эндКо КГ.

Литература

- Graham D.J. et al. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. JAMA Intern Med. Published online 3 October 2016. doi:10.1001/jamainternmed.2016.5954 <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2560376>.
- Parks A.L and Redberg R.F. Editor's Note: Comparing Non-Vitamin K Oral Anticoagulants: Where We Are Now. JAMA Intern Med. Published online 3 October 2016. doi:10.1001/jamainternmed.2016.6429 <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2560371>.
- Dabigatran etexilate European Summary of Product Characteristics, 2016.
- Dabigatran etexilate U.S. Prescribing Information, 2015.
- Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. Clin Pharmacokinet. 2008; 47(5):285–95.
- Di Nisio M. et al. Direct thrombin inhibitors. N Engl J Med. 2005; 353(10):1028–40.
- Stangier J. et al. Pharmacokinetic Profile of the Oral Direct Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexilate in Healthy Volunteers and Patients Undergoing Total Hip Replacement. J Clin Pharmacol. 2005;45(5):555–63.
- Idarucizumab European Summary of Product Characteristics, 2016.
- Idarucizumab U.S. Prescribing Information, 2015.

Інформація призначена для спеціалістів в області охорони здоров'я.

Представительство в Украине:
просп. Степана Бандери, 28А,
БЦ «Холл», 3-й этаж, 04075, Киев, Украина
Телефон: +38 044 494-12-75. Телфакс: +38 044 494-12-71.
E-mail: info.ua@boehringer-ingenelheim.com

Коротка інструкція для медичного застосування препарату ПРАДАКСА®

Склад: діюча речовина: дабигатрану етексилат; 1 капсула містить дабигатрану етексилату (у вигляді мезилату) 110 мг або 150 мг; допоміжні речовини: акація, кислота винна, гіпромелоза, диметикон, тальк, гідроксипропілцелюлоза; оболонка капсули: караган (Е 407), калію хлорид, титану діоксид (Е 171), індигокармін (Е 132), жовтий захід FCF (Е 110), гіпромелоза, вода очищена; напис на капсулі чорнилами чорного кольору SW-9008: шелах, спирт бутіловий, спирт ізопропіловий, заліза оксид чорний (Е 172), вода очищена, пропіленгліколь (Е 1520), спирт етиловий безводний, розчин амонію концентрований, калію гідроксид. **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні агенти. Прямі інгібітори тромбіну. Код АТС B01A E07. **Показання.** Для дози 110 мг: Первинне запобігання венозним тромбоемболічним ускладненням у пацієнтів, які перенесли обширну ортопедичну операцію із заміни тазостегнового суглоба або колінного суглоба. Для дози 110 мг та 150 мг: Запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (НФП) з одним або більше факторів ризику, таких як: перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака (ТІА), вік ≥75 років, серцева недостатність (Нью-Йоркська асоціація кардіологів (НАК), клас ≥II), цукровий діабет або артеріальна гіпертензія. Лікування тромбозу глибоких

лікування системним кетоконазолом, циклоспорином, ітраконазолом та дронедароном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); штучний клапан серця, що потребує антикоагулянтної терапії. **Спосіб застосування та дози.** * Капсулу можна приймати незалежно від вживання їжі. Капсулу слід ковтати цілою, запиваючи склянкою води для полегшення потрапляння в шлунок. Пацієнтів слід попередити про те, що не можна відкривати капсулу, оскільки це може підвищити ризик кровотечі (див. розділ «Фармакокінетика»). **Побічні реакції.** * Загалом у 9% пацієнтів, які перенесли обширну ортопедичну операцію із заміни тазостегнового або колінного суглоба (короткотермінове лікування до 42 днів), 22% пацієнтів з фібриляцією передсердь, які лікувалися для запобігання інсульту та системній емболії (довготривале лікування понад 3 роки), 14% пацієнтів, які лікували ТГВ/ЛЕ, та 15% пацієнтів, які лікувалися для запобігання ТГВ та ЛЕ, спостерігалися побічні реакції. Найчастішою побічною реакцією була кровотеча, що спостерігалася приблизно у 14% пацієнтів з короткотривалим лікуванням з приводу заміни тазостегнового або колінного суглоба, у 16,6% пацієнтів з фібриляцією передсердь, які тривалий час лікувалися для запобігання інсульту та системній емболії, та у 14,4% пацієнтів, які лікували ТГВ/ЛЕ. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ і Ко. КГ, Німеччина/Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Germany. **Реєстраційне посвідчення.** UA/10626/01/02; UA/10626/01/03. *Повна інформація міститься в інструкціях для медичного застосування препарату Прадакса®.



Пероральные антикоагулянты при фибрилляции предсердий: из исследований — в повседневную практику

В августе этого года медицинской общественности были представлены обновленные практические рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), и, безусловно, в этом руководстве обязательным компонентом стратегии лечения пациентов с ФП остается продолжительная антикоагулянтная терапия с целью предотвращения кардиоэмболического инсульта и других системных эмболий. В течение почти 10 лет кардиологи имеют возможность назначать инновационные пероральные антикоагулянты (НОАК), которые по многим свойствам превосходят препараты класса антагонистов витамина К (АВК), и сегодня мы задаемся вопросом: как за это время изменилась клиническая практика?

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



— Ровно 10 лет назад Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) выразило обеспокоенность недостаточным назначением АВК пациентам с ФП и высоким риском развития инсульта. По данным исследования Euro Heart Survey, около 40% больных не получали анти-тромботическую терапию или принимали только антиагреганты, которые не обеспечивают должной защиты (R. Nieuwlaat et al., 2006). В следующие 5–6 лет параллельно несколько компаний вывели на фармацевтический рынок четыре препарата нового класса прямых пероральных антикоагулянтов: ингибитор тромбина дабигатран и ингибиторы Ха-фактора ривароксабан, апиксабан и эдоксабан. В международных рандомизированных исследованиях все НОАК не уступали варфарину по эффективности профилактики инсульта и вызывали меньше опасных кровотечений, кроме того, их применение ассоциировалось со снижением общей смертности, в результате чего все они были одобрены по показанию профилактики инсульта у пациентов с ФП в США и Европе.

Регистр ORBIT-AF развеял миф о пациенте со стабильным МНО (международное нормированное отношение) при приеме варфарина. Даже если в течение 6 мес 100% значений МНО находились в терапевтическом диапазоне (что наблюдалось лишь у 1 пациента из 4), это не гарантировало такой же стабильности антикоагулянтного эффекта в последующий год наблюдения: у 92% этих пациентов по крайней мере 1 измерение МНО не попало в терапевтический диапазон. Действительно, на практике очень трудно проконтролировать, как пациент принимает варфарин, его взаимодействие с другими препаратами при одновременном приеме, фактор питания. Кроме того, дополнительный анализ результатов исследований ARISTOTLE, ROCKET-AF, RE-LY показал, что стабильное МНО не предотвращает развитие больших кровотечений при приеме варфарина. Повышение качества терапии с достижением высокого процента времени в терапевтическом диапазоне антикоагуляции (до 75%) уменьшало частоту тромбоэмболических событий, но не число больших кровотечений. Эти данные еще раз заставляют нас обратить внимание на преимущества НОАК.

Справедливо было ожидать, что врачи будут активно использовать НОАК как эффективный инструмент для того, чтобы кардинально изменить ситуацию в области антикоагулянтной защиты пациентов с ФП к лучшему. Однако один из крупнейших в мире регистров ФП PINNACLE, содержащий данные почти полумиллиона пользователей медицинских услуг в США, показал, что и на сегодняшний день лишь каждый второй пациент с риском развития инсульта 3 балла и выше по шкале CHA₂DS₂-VASc принимает пероральные антикоагулянты, а половина пациентов не получают тромбопрофилактику вообще или принимают только ацетилсалициловую кислоту (АСК). В настоящее время продолжаются проспективные наблюдательные исследования и регистры, которые специально спланированы для оценки качества терапии ФП в условиях рутинной практики. В международном регистре GARFIELD

с 2011 г. участвуют и украинские клинические центры, а всего насчитывается 35 стран-участниц. В Украине были набраны 1340 пациентов, и совокупный анализ данных участников трех когорт регистра с 2011 по 2016 г. дает возможность сравнивать особенности терапии ФП в украинской популяции с мировыми тенденциями. В Европе в среднем 70% пациентов назначают АВК, ингибиторы Ха-фактора или дабигатран в сочетании или без антитромбоцитарных средств. В Украине около 50% пациентов с ФП принимают лишь антитромбоцитарные препараты, и только у 45% в схему терапии входят пероральные антикоагулянты. Мировые показатели — в среднем 65 и 25% соответственно. По сравнению с мировыми данными регистра наши пациенты моложе, среди них больше лиц имеют проявления сердечной недостаточности (СН) и ишемической болезни сердца (ИБС). По риску развития инсульта и кровотечений украинская популяция не выделяется на фоне общемировых данных. Оказалось, что процент назначений пероральных антикоагулянтов украинским пациентам не зависит от величины риска (баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc), хотя во всем мире прослеживается логика назначений: чем выше риск, тем больше пациентов принимают антикоагулянты. Обратная закономерность выявлена в зависимости от риска кровотечений: чем он выше у украинских пациентов, тем реже врачи назначают антикоагулянты. При оценке в 4 и более баллов по шкале HAS-BLED антикоагулянты вообще не назначаются. В мировой практике повышенный геморрагический риск не мешает применять пероральные антикоагулянты у большинства пациентов с риском инсульта. Таким образом, в Украине профиль назначений анти-тромботической терапии при ФП несколько отличается от мирового опыта более осторожным и консервативным подходом. Но высокий балл по шкале HAS-BLED — не повод отказываться от антикоагулянтной защиты, а лишь сигнал о необходимости более внимательного отношения к индивидуальным факторам риска.

Для нас большую ценность представляют результаты пострегистрационных исследований НОАК, которые могут помочь врачам пересмотреть свои взгляды на антикоагулянтную терапию при ФП и адекватно защитить от инсульта больше пациентов. Так, результаты рандомизированного исследования ROCKET-AF относительно профиля безопасности и эффективности ривароксабана хорошо согласуются с данными разных типов исследований в условиях реальной практики, которые были проведены позднее, а также продолжают в настоящее время. Это проспективное наблюдательное исследование XANTUS, регистр GARFIELD, Дрезденский регистр НОАК, а также ретроспективные исследования и анализы баз данных страховых компаний (US PMSS, RELIEF, REVISIT US). Они подтверждают правильность схемы дозирования ривароксабана, выбора сниженной дозы 15 мг/сут для пациентов с дисфункцией почек, ценность однократного приема для обеспечения высокой приверженности пациентов и показывают, что в случае соблюдения этих правил и рекомендаций можно достигать результатов, полученных в идеальных условиях клинического исследования, — высокой эффективности тромбопрофилактики при минимальном риске геморрагических осложнений.

Большую актуальность сегодня приобретают вопросы применения пероральных антикоагулянтов у пациентов с ФП и коморбидными состояниями. В Украине постепенно накапливается опыт в области лечения таких больных, о чем свидетельствуют представленные ниже клинические примеры из реальной практики.

Клинические примеры: принципы выбора пероральных антикоагулянтов для пациентов с ФП и коморбидными состояниями

Доктор медицинских наук, профессор Андрей Владимирович Ягенский (Волынский областной центр кардиоваскулярной патологии, г. Луцк):



— Мерцательная аритмия редко бывает изолированной, и сочетание ФП с фоновыми заболеваниями — это реальность повседневной практики. По данным зарубежных исследователей, в популяции пациентов с ФП распространенность СН составляет 50%, артериальной гипертензии (АГ) — 72%, ИБС — 32%, сахарного диабета — 21%, почечной недостаточности — 15%, цереброваскулярных заболеваний — 11% (J. Camm et al., 2010).

ФП и СН — это взаимообуславливающие состояния со сложными и не всегда очевидными патогенетическими связями. У таких пациентов ограничен выбор антиаритмических препаратов, но антикоагулянтная терапия должна стать обязательным компонентом стратегии лечения. Согласно новым рекомендациям ЕОК по ведению ФП (ЕОК-2016) без анти-тромботической терапии можно оставить только пациентов с оценкой «0» по шкале риска развития инсульта CHA₂DS₂-VASc, а у пациентов с оценкой в 1 балл следует рассмотреть возможность назначения перорального антикоагулянта на длительный срок. Наличие СН уже обеспечивает этот балл.

В связи с наличием коморбидных заболеваний возникает вопрос: какой из антикоагулянтов будет оптимальным для данного конкретного пациента? Кроме того, вопрос рационального выбора и применения пероральных антикоагулянтов всегда актуален с учетом необходимости лечения самой ФП (проведения кардиоверсии, приема антиаритмических препаратов для удержания синусового ритма) и возможных лекарственных взаимодействий.

В исследовании ROCKET-AF, в ходе которого сравнивали эффективность и безопасность ривароксабана с варфарином у пациентов с ФП, СН или сниженная фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) была диагностирована у 63,7% популяции (9033 пациента). Среди пациентов с СН эффективность ривароксабана в профилактике инсульта и системной эмболии не зависела от ФВ (<40% или ≥40%) и функционального класса (ФК) по NYHA (I–II против III–IV). Во всех подгруппах ривароксабан по безопасности и эффективности тромбопрофилактики не уступал варфарину. Эти данные подтверждают, что назначение ривароксабана является альтернативой варфарину у пациентов с СН и ФП (S. van Diepen et al., 2013).

Комментируя алгоритм тромбопрофилактики согласно новым рекомендациям ЕОК-2016, профессор А.В. Ягенский напомнил, что варфарин остается безальтернативным антикоагулянтом только для пациентов с механическими клапанами сердца или митральным стенозом средней и высокой степени. Остальные заболевания клапанов сердца, например пороки аортального клапана, не должны быть препятствием к назначению НОАК. В связи с этим термин «неклапанная» ФП в контексте показаний к антикоагулянтной терапии выглядит не совсем корректно, несмотря на то что традиционно применяется.

Клинический пример № 1

Пациентка С., 69 лет. Перенесла инфаркт миокарда (ИМ) 4 года назад. СН II-III ФК по NYHA. Персистирующая ФП, за последний год перенесла 4 эпизода. Восстановление синусового ритма достигалось амиодароном. Постоянно принимает амиодарон по 200 мг/сут в течение последних 3 мес. Поступила с ухудшением СН (усиление одышки, отеки), которое наступило после физической перегрузки. Во время госпитализации сохраняется синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 88 уд/мин, артериальное давление (АД) — 130/88 мм рт. ст.

При выборе дальнейшей стратегии ведения пациентки необходимо ответить на следующие вопросы:

— нужно ли назначать антикоагулянты всем пациентам с персистирующей формой ФП и нечастыми пароксизмами?

— влияет ли частота пароксизмов на выбор антикоагулянта?

— влияет ли степень тяжести СН на выбор антикоагулянта?

Профессор А.В. Ягенский напомнил, что антикоагулянтная терапия для профилактики инсульта необходима независимо от клинической формы ФП. По данным ряда исследований, риски развития инсульта существенно не различаются у пациентов с постоянной, персистирующей, пароксизмальной формами и при впервые выявленной ФП (R. Nieuwlaat et al., 2008). Значение частоты пароксизмов остается дискуссионным, однако у данной пациентки играет роль не столько частота пароксизмов ФП, сколько общая оценка риска инсульта с учетом наличия СН и ИБС. При оценке по шкале CHA₂DS₂-VASc пациентка набирает 4 балла, что соответствует высокому риску развития инсульта — 9% в год и является абсолютным показанием к назначению профилактики антикоагулянтами (рис. 1).

Критерий	Баллы	CHA ₂ DS ₂	Годовой риск инсульта
Наличие СН или ФВ ЛЖ ≤40%	1	9	23,64
АГ	1	8	22,38
Возраст старше 75 лет	2	7	21,50
Возраст 65-74 года	1	6	19,78
Сахарный диабет	1	5	15,26
Перенесенные инсульты в анамнезе	2	4	9,27
Другие сосудистые заболевания	1	3	5,92
Женский пол	1	2	3,71
		1	2,01
		0	0,78

Рис. 1. Оценка риска развития ишемического инсульта у пациентки с ФП и СН по шкале CHA₂DS₂-VASc

Согласно новым рекомендациям ЕОК-2016 о проведении антитромботической терапии у пациентов с ФП, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), пациентке С. показан только пероральный антикоагулянт. Необходимости в дополнительном назначении антитромбоцитарных препаратов нет, поскольку ИМ она перенесла 4 года назад (рис. 2).

Ввиду того что пациентка постоянно принимает амиодарон для профилактики пароксизмов ФП, варфарин не является оптимальным выбором. Известно, что амиодарон с варфарином вступает в нежелательные фармакокинетические взаимодействия, в результате чего повышается концентрация последнего в плазме крови и увеличивается риск кровотечения. Еще в 1980-х годах было установлено, что при совместном приеме этих препаратов дозу варфарина следует уменьшать пропорционально дозе амиодарона: на 35% при суточной дозе амиодарона 200 мг и на 50% при суточной дозе амиодарона 400 мг (A. Hamer et al., 1982; S. Almog et al., 1985; C.A. Sanoski et al., 2002). И безусловно, необходимо регулярно контролировать МНО на фоне приема варфарина и амиодарона.

Лекарственные взаимодействия инновационных пероральных антикоагулянтов показаны в таблице 1.

Из таблицы видно, что для пациентов, принимающих амиодарон или блокаторы кальциевых каналов,

Таблица 1. Некоторые лекарственные взаимодействия НОАК, зарегистрированных в Украине (адаптировано по P. Kirchhof и соавт., 2016)				
	Механизм взаимодействия	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан
Аторвастатин	Конкуренция за Р-гр и ингибирование CYP3A4	+18%	Нет данных	Без эффекта
Дигоксин	Конкуренция за Р-гр	Без эффекта	Нет данных	Без эффекта
Верапамил	Конкуренция за Р-гр и слабое ингибирование CYP3A4	+12-180% (снизить дозу дабигатрана при одновременном приеме)	Нет данных	Незначительный эффект (применять с осторожностью при CrCl 15-50 мл/мин)
Дилтиазем	Конкуренция за Р-гр и слабое ингибирование CYP3A4	Без эффекта	+40%	Незначительный эффект (применять с осторожностью при CrCl 15-50 мл/мин)
Хинидин	Конкуренция за Р-гр	+50%	Нет данных	+50%
Амиодарон	Конкуренция за Р-гр	+12-60%	Нет данных	Незначительный эффект (применять с осторожностью при CrCl 15-50 мл/мин)
Дронедазон	Ингибитор Р-гр и CYP3A4	+70-100%	Нет данных	Нет данных

оптимальным вариантом является ривароксабан, поскольку у пациентов без почечной недостаточности он практически не взаимодействует с указанными препаратами.

Клинический пример № 2

Пациент 45 лет с дилатационной кардиомиопатией. Постоянная форма ФП 4 года. СН III ФК по NYHA, признаки застоя в малом круге кровообращения. АД — 100/74 мм рт. ст., ЧСС — 122 уд/мин. На момент осмотра принимает рамиприл 2,5 мг, бисопролол 5 мг, спиронолактон 25 мг, торасемид 20 мг.

В данном случае обращает на себя внимание высокая частота сокращения желудочков (ЧСЖ) на фоне постоянной ФП у относительно молодого пациента. Перспектива восстановления синусового ритма сомнительна ввиду большой давности мерцательной аритмии и миопатической этиологии заболевания. Возникают следующие вопросы:

— что дополнительно назначить для уменьшения ЧСЖ: дигоксин или амиодарон?

— влияет ли ЧСЖ при постоянной ФП на выбор антикоагулянта?

Дигоксин в данном случае является оптимальным выбором для контроля ЧСЖ, поскольку при исходно низких показателях АД вряд ли удастся увеличить дозу бета-блокатора.

Сама по себе ЧСЖ не является критерием выбора антикоагулянта, однако если пациенту дополнительно назначен дигоксин, то следует учитывать лекарственные взаимодействия. Дигоксин влияет на концентрацию варфарина, а для НОАК показано отсутствие значимых взаимодействий с дигоксином. Дальнейший выбор конкретного препарата из этого класса зависит от степени тяжести СН и поражения органов-мишеней.

У многих пациентов с СН встречается нарушение функции почек, распространенность которого пропорциональна функциональному классу: от 15-25%

у пациентов с ФК II до 40-70% в популяции ФК IV. Профессор А.В. Ягенский обратил внимание на то, что почечная дисфункция у пациентов с СН часто недооценивается на фоне успехов диуретической терапии и других, доминирующих в клинической картине симптомов и признаков. Печень также вовлечена в патофизиологические процессы при СН, поэтому нарушения функции печени, определяемые по уровню билирубина, активности трансаминаз и гамма-глутамилтранспептидазы, у данной категории больных встречаются почти так же часто, как и почечная недостаточность: от 10-20% при ФК СН II до 30-50% при ФК IV. Нарушение работы печени приводит не только к ослаблению путей ферментативной метаболизации препаратов, но и к нарушению синтеза белков, в частности белков системы свертывания крови. Таким образом, пациент с тяжелой СН и печеночной недостаточностью находится в состоянии хронической гипокоагуляции со склонностью к развитию кровотечений.

В связи с нарушением функции почек и печени у пациентов с ФП и СН особое значение приобретают пути метаболизации антикоагулянтов и вопросы контроля свертываемости крови. В данном случае достаточно сложно обеспечить удержание терапевтического диапазона МНО на фоне приема варфарина, поэтому оптимальным решением станет назначение НОАК. Для трех НОАК, доступных в Украине, пути выведения показаны в таблице 2.

Таблица 2. Преимущественные пути выведения НОАК, зарегистрированных в Украине		
Препарат	Процент выведения почками	Процент метаболизма в печени
Дабигатран	80%	20%
Ривароксабан	35%	65%
Апиксабан	27%	73%

Ривароксабан характеризуется наиболее сбалансированным соотношением путей выведения, поэтому он может быть предпочтительным для пациентов с тяжелой СН. У лиц с сохранной функцией почек и признаками печеночной недостаточности теоретически обосновано применение дабигатрана (кроме пациентов, у которых уровень трансаминаз не превышает 2 верхние границы нормы и отсутствует цирроз печени, влияющий на выживаемость больных). Но в реальной практике такие пациенты встречаются редко.

В заключительной части лекции профессор А.В. Ягенский напомнил о необходимости регулярного контроля функции почек по клиренсу креатинина (CrCl) на фоне терапии НОАК. При исходном CrCl >60 мл/мин достаточно повторных визитов 1 раз в год, при CrCl 30-60 мл/мин — раз в 6 мес, при CrCl <30 мл/мин — каждые 3 мес. Для пациентов с СН не разработано особых рекомендаций по мониторингованию функции почек на фоне приема НОАК, однако докладчик предложил сократить указанные выше интервалы в 2 раза, поскольку при СН состояние почек может динамично меняться и требует более тщательного контроля.

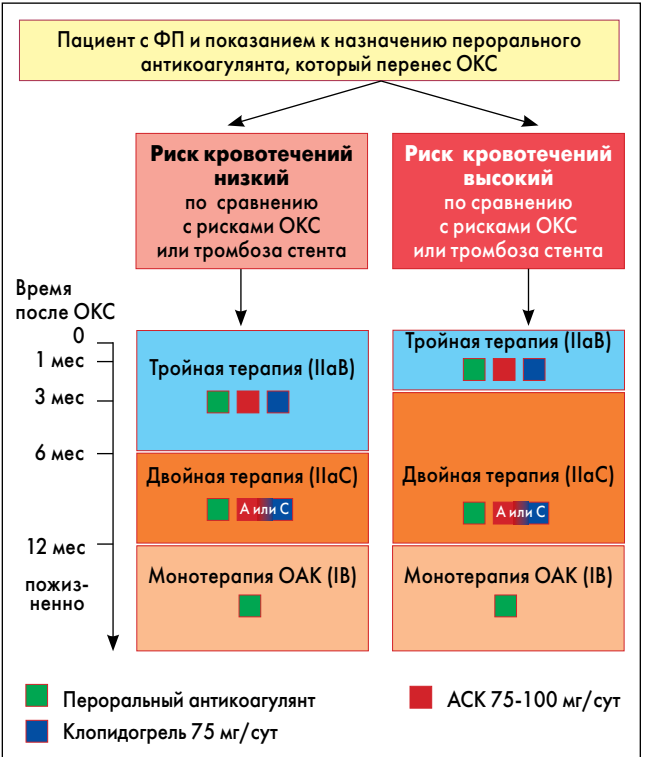


Рис. 2. Выбор антитромботической терапии для пациента с ФП, который перенес ОКС

Подготовил Дмитрий Молчанов

Диуретик для лечения пациентов с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью*



- ❧ Эффективное снижение АД у пациентов с мягкой и умеренной АГ¹
- ❧ Обеспечивает плавный, равномерный и выраженный натрийурез²
- ❧ Благоприятный метаболический и электролитный профиль³⁻⁶
- ❧ Диуретик, улучшающий качество жизни пациента с СН⁷

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

Действующее вещество. Torasemide. **Лекарственная форма.** Таблетки пролонгированного действия. **Фармакотерапевтическая группа.** Мочегонные препараты. Высокоselectивные диуретики. Код АТС C03C A04. **Показания.** Лечение отеков, вызванных застойной сердечной недостаточностью, заболеваниями почек или печени. Лечение эссенциальной гипертензии в виде монотерапии или в комплексной терапии с другими гипотензивными средствами. **Побочные реакции.** Увеличение частоты мочеиспускания, полиурия, ночная полиурия, диарея, головокружение, головная боль, сонливость. **Фармакологические свойства.** Тормозит реабсорбцию ионов натрия и хлора в восходящей части петли Генле. Таблетки пролонгированного действия обеспечивают постепенное выделение активного вещества, что снижает колебания его концентрации в крови в отличие от препаратов с немедленным действием. **Категория отпуска.** По рецепту. **Р. с. МЗ Украины:** №UA/10403/01/01, UA/10403/01/02. 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.

Производитель: «Феррер Интернациональ, С.А.», Испания

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

Терапия отеочного синдрома и функция почек: к вопросу рационального выбора диуретика в кардиологической практике

По материалам XVII Национального конгресса кардиологов Украины (21-23 сентября, г. Киев)

Петлевые диуретики являются основным компонентом терапии застойных явлений при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Однако ценой улучшения самочувствия больных и продления периода до следующей госпитализации может быть определенное прогрессирование почечной дисфункции. Существует ли возможность отсрочить развитие ренальной дисфункции у пациента с ХСН, которому показана поддерживающая диуретическая терапия? Какие методы оценки функции почек являются наиболее адекватными и доступными в условиях повседневной практики кардиолога и терапевта? На эти и другие вопросы отвечали ведущие украинские эксперты в рамках круглого стола «Лечение петлевыми диуретиками: границы безопасности».

Руководитель отдела сердечной недостаточности ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Леонид Георгиевич Воронков осветил вопросы безопасности поддерживающей диуретической терапии у пациентов с ХСН.



В обновленных рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению СН (2016) позиции диуретической терапии не изменились. Рекомендуется назначать диуретики пациентам с физикальными признаками и/или жалобами, связанными с задержкой жидкости, с целью облегчения симптомов и повышения толерантности к физическим нагрузкам (класс рекомендации I, уровень доказательности B). Также следует рассмотреть возможность назначения диуретиков пациентам с физикальными признаками и/или жалобами, связанными с задержкой жидкости, с целью уменьшения риска госпитализаций, связанных с СН (класс рекомендации IIa, уровень доказательности B).

Патофизиологический смысл поддерживающей диуретической терапии при «левосердечной» СН состоит в предотвращении развития отека легких вследствие застоя в малом круге кровообращения, при «правосердечной» СН — в отсрочке терминальной дисфункции почек и печени, для больных с бивентрикулярной СН актуальны оба пути профилактики осложнений. За счет этих пролонгированных эффектов правильно назначенная и контролируемая диуретическая терапия влияет не только на симптомы ХСН, но и на прогноз, увеличивая продолжительность жизни больных.

Поддерживающая пероральная терапия диуретиками назначается сразу после завершения интенсивной внутривенной диуретической терапии и восстановления эволюционного состояния пациента в условиях стационара, на фоне приема адекватных доз нейрогормональных антагонистов. Чаще всего на амбулаторном этапе продолжается терапия одним из петлевых диуретиков — фуросемидом или торасемидом. Возможно также присоединение тиазидного диуретика или антагониста минералокортикоидных рецепторов. Пациенту следует разъяснить необходимость регулярного ежедневного приема диуретика и научить его самоконтролю массы тела и симптомов застоя.

Назначая поддерживающую диуретическую терапию, врач должен помнить, что поддержание эвolemии, хорошего самочувствия пациентов и профилактика осложнений СН могут иметь свою «цену». В немалом числе случаев врач сталкивается с определенными негативными эффектами диуретиков, к которым относятся следующие:

- активация ренин-ангиотензиновой (РАС) и симпатoadренальной систем (САС), особенно если пациент не принимает ингибитор АПФ и бета-адреноблокатор в достаточных дозах для их подавления;
- гипокалиемия и гипомagneмия;
- повышение уровня креатинина (преренальная азотемия);
- негативное влияние натрийуреза на канальцевый аппарат почек;
- психологическая дезадаптация у социально активных пациентов вследствие увеличения частоты мочеиспусканий.

Первое, что можно предпринять для профилактики перечисленных побочных эффектов, — это выбрать из двух

петлевых диуретиков для длительной поддерживающей терапии торасемид. Доказано, что по сравнению с фуросемидом торасемид не активирует РАС, реже вызывает гипокалиемию и, кроме того, обладает дополнительным положительным эффектом — замедляет процессы фиброобразования миокарда и ремоделирования камер сердца. Перечисленные преимущества торасемида реализуются в улучшение долгосрочного прогноза у пациентов с ХСН. По данным исследования TORIC, терапия торасемидом по сравнению с фуросемидом при сопоставимом диурезе ассоциировалась с достоверным снижением общей смертности в 2 раза ($p=0,015$), кардиальной смертности практически в 2,5 раза ($p=0,006$), а также частоты внезапной кардиальной смерти в 3 раза ($p=0,048$).

Таким образом, выбирая петлевой диуретик для амбулаторного лечения пациента с ХСН, следует рассматривать в первую очередь торасемид.

Что касается преренальной азотемии, то этот феномен главным образом относится к активной фазе диуретической терапии. Он вызван снижением почечного кровотока вследствие уменьшения объема циркулирующей крови. Если же уровень креатинина повышается на фоне амбулаторной диуретической терапии, то это свидетельствует о превышении дозы диуретика.

За последние годы накоплены данные, которые позволяют говорить о негативном влиянии активного выведения натрия под влиянием постоянной диуретической терапии на канальцевый аппарат почек. Быстрый и интенсивный натрийурез вызывает повреждение тубуло-интерстициального аппарата, и есть основания утверждать, что микроповреждения канальцев носят необратимый характер и накапливаются (M.I. Roson, S. Cavallero, 2006; Г.П. Арутюнов, 2012). Таким образом, поддерживающая диуретическая терапия может выступать потенциальным перманентным фактором микроповреждения почек.

Наиболее интенсивный натрийурез в силу своих фармакодинамических свойств вызывает фуросемид. Существует распространенное заблуждение, что для торасемида не характерен быстрый натрийуретический эффект, хотя на самом деле в этом отношении он мало отличается от фуросемида. Однако натрийуретический эффект торасемида может быть существенно смягчен за счет использования лекарственной формы с постепенным высвобождением действующего вещества. В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины это единственный и оригинальный препарат — Бритомар.

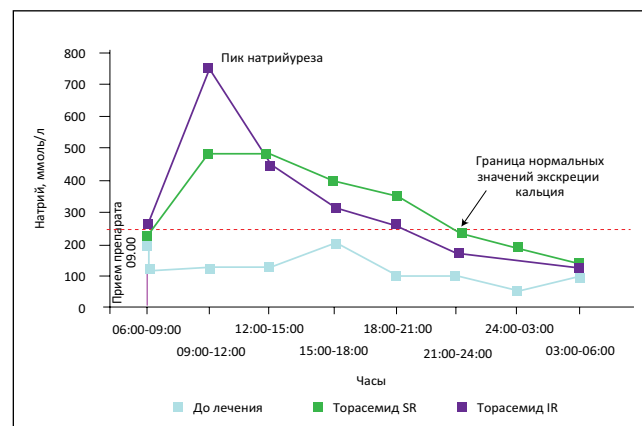


Рис. 1. Динамика натрийуреза после приема одинаковых доз обычной и пролонгированной форм торасемида

В исследовании Г.П. Арутюнова и соавт. (2013) показано, что при лечении торасемидом пролонгированного высвобождения (SR) пик натрийуреза, наблюдаемый в первые 3-5 ч после приема дозы, отчетливо сглаживается по сравнению с обычной формой (IR) этого же диуретика (рис. 1). Поэтому есть основания предполагать, что Бритомар оказывает менее повреждающее действие на почки при длительном приеме.

Показатели натрийуреза коррелируют с динамикой концентрации диуретика в плазме крови в течение суток: при одном взгляде на кривые хорошо видно, что при применении торасемида пролонгированного высвобождения (Бритомар) обеспечивается более плавный профиль концентрации действующего вещества (рис. 2). Следует отметить, что указанные различия фармакокинетики двух форм торасемида наблюдаются на фоне сопоставимого общего количества выделенной мочи за сутки.

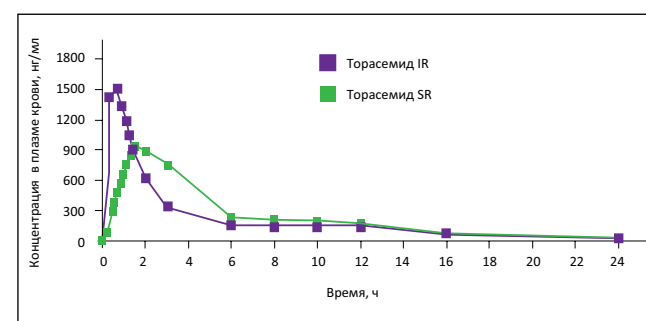


Рис. 2. Динамика концентрации торасемида в плазме крови при приеме обычной и пролонгированной лекарственных форм

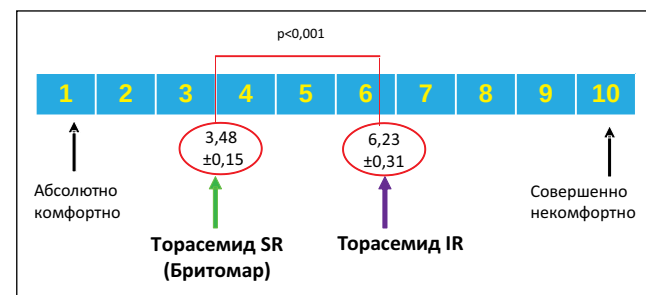


Рис. 3. Уровень комфортности повседневной жизни при ежедневном приеме диуретика

Надежным биомаркером повреждения почек на фоне приема диуретика может служить белок Тамма-Хорсфалла (уромодулин) — тубулопротекторный протеин, физиологическая роль которого состоит в ингибировании воспаления тубулоинтерстициальной ткани. Этот маркер определяли в вышеупомянутом исследовании Г.П. Арутюнова и соавт. (2013). Отмечена значительно меньшая экскреция белка Тамма-Хорсфалла в течение суток после приема дозы пролонгированной формы торасемида по сравнению с обычной формой, что также свидетельствует о значительно более «щадящем» влиянии на почки Бритомара по сравнению с обычными формами торасемида.

Таким образом, более мягкий натрийуретический эффект и щадящее влияние на тубулоинтерстициальный аппарат почек являются важными преимуществами пролонгированной формы торасемида (препарата Бритомар), которые следует учитывать при выборе диуретической терапии ХСН.

В клинической практике мы не уделяем достаточно внимания такому аспекту диуретической терапии, как увеличение частоты мочеиспусканий, и связанному с ним снижению качества жизни больных. Между тем благодаря успехам в терапии ХСН увеличивается доля

Продолжение на стр. 26.

Терапія отечного синдрому і функція почек: к вопросу рационального выбора диуретика в кардиологической практике

Продолжение. Начало на стр. 25.

социально активных и трудоспособных пациентов с этим заболеванием, для которых комфорт диуретической терапии приобретает особую ценность. Эта проблема стала одним из объектов изучения в национальном исследовании КОМФОРТ-СН (Л.Г. Воронков и соавт., 2014). Ограничения в повседневной жизни, связанные с приемом диуретика, отметили 89,6% опрошенных пациентов, которые принимали обычную форму торасемида, и 72,5% пациентов, принимавших препарат Бритомар. Опрос в отношении уровня комфортности повседневной жизни по 10-балльной шкале с учетом ежедневного приема диуретика подтвердил достоверные преимущества пролонгированной формы торасемида (рис. 3).

Эти различия опять-таки объясняются плавным профилем фармакокинетики Бритомара. У пролонгированного торасемида примерно вдвое возрастает период достижения максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}), а сама C_{max} уменьшается примерно на треть в сравнении с обычной формой торасемида. Следствием этого является меньший объем мочи, выделяемый в первые 5-6 ч после приема Бритомара, при сопоставимом для обеих форм препарата объеме мочи за сутки. Как показали исследования с участием здоровых добровольцев, этому отвечают меньшие частота и интенсивность позывов к мочеиспусканию при приеме пролонгированной лекарственной формы препарата (M.J. Barbanoj et al., 2009).

Таким образом, сегодняшний день диктует два новых требования к безопасности и комфортности поддерживающей диуретической терапии ХСН — защита канальцевого аппарата почек и плавный фармакокинетический профиль диуретика. Торасемид пролонгированного действия (Бритомар) отвечает обоим требованиям, что дает основания рассматривать его в качестве оптимального петлевого диуретика для назначения амбулаторным пациентам с ХСН.

Заведующая кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и семейной медицины Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Марина Николаевна Кочуева представила точку зрения нефролога на функционирование почек в условиях сердечно-сосудистой патологии и на оптимальную диуретическую терапию.



Почки — жизненно важные органы-мишени, которые поражаются при сердечно-сосудистых заболеваниях. Типичный портрет взрослого украинского пациента — сочетание сразу нескольких распространенных заболеваний и факторов риска, таких как артериальная гипертензия (АГ), ИБС, сахарный диабет (СД) 2 типа, ожирение. Все они приводят к поражению органов-мишеней, и состояние последних определяет прогноз кардиологических пациентов, рано или поздно вступающих в стадию ХСН. Таким образом, нефропатия в современной популяции, как правило, имеет смешанное происхождение и формируется в условиях коморбидности.

Патофизиологические процессы при поражении почек на разных этапах сердечно-сосудистого континуума включают внутрисердечную гипертензию (вследствие дилатации приносящих и спазма выносящих артериол клубочкового аппарата), микроальбуминурию, протеинурию, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), гиперкреатининемию, уремию.

В повседневной практике трудности ранней диагностики нефропатии обусловлены следующими причинами.

1. Жалобы (отежный синдром) появляются очень поздно, на стадии хронической почечной недостаточности (ХПН).
2. Ранние стадии нефропатии характеризуются повышением СКФ (>150 мл/мин — феномен гиперфильтрации в ответ на гибель части клубочков), что не всегда расценивается как признак поражения почек.
3. Зависимость СКФ от пола и возраста, массы тела, характера питания, водно-солевого режима, гормонального фона, гликемии и других параметров.
4. Анатомические трудности ультразвуковой визуализации почечного кровотока.

Суммарную функцию почек оценивают по СКФ, которая является гораздо более чувствительным показателем, чем сывороточный креатинин или мочевины. СКФ можно вычислить по формулам, например, MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) или формуле Кокрофта-Голта, но их

общим недостатком является неточность при нормальных или незначительно сниженных значениях СКФ. Поэтому этот способ подходит только для пациентов с уже имеющейся ХПН. Для диагностики ранней нефропатии показана проба Реберга-Тареева, которая включает определение креатинина сыворотки крови, креатинина в суточной моче и объема мочи за сутки при обычном режиме питания и употребления жидкости. СКФ рассчитывается по формуле:

$СКФ = [(ur \times Vn) / (Cr \times T)] / 1,73 \text{ м}^2$, где Vn — объем мочи за данное время; Cr — концентрация креатинина в плазме крови; ur — концентрация креатинина в моче; T — время сбора мочи в минутах; деление на $1,73 \text{ м}^2$ — нормирование на среднюю площадь поверхности тела.

Классическая проба Реберга-Тареева требует исследования креатинина в суточном количестве мочи, собранной за 24 ч (1440 мин), однако в клинической практике допускаются 2- и 6-часовые исследования.

При интерпретации полученных результатов обязательно следует учитывать возрастные и гендерные нормы СКФ, чтобы избежать гипо- или гипердиагностики нефропатии (табл.).

Таблица. Нормальные значения СКФ для взрослых мужчин и женщин в зависимости от возраста (мл/мин/1,73 м²)

Возраст годы	Мужчины			Женщины		
	среднее	минимум	максимум	среднее	минимум	максимум
20-29	128	77	179	118	71	165
30-39	116	70	162	107	64	149
40-49	105	63	147	97	58	135
50-59	93	56	130	86	51	120
60-69	81	49	—	75	45	104

На величине СКФ основывается классификация стадий хронической болезни почек (ХБП). Диагноз ХБП подразумевает неизбежное дальнейшее прогрессирование почечной дисфункции и должен привлечь внимание лечащего врача.

Относительно регуляторной и патогенетической роли почек при сердечно-сосудистой патологии важно помнить, что кардиоренальные взаимоотношения — самые тесные, и на поздних стадиях их развития терапевтические воздействия, как правило, уже неэффективны.

В основе нефропатии любой этиологии лежат срыв механизмов компенсации интратенального кровотока и неблагоприятные эффекты гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а именно — расширение приносящих артериол почечных клубочков и сужение выносящих артериол. Следствием этого становится внутриклубочковая гипертензия, которая в свою очередь приводит к повреждению стенки капилляров и пропотеванию белка. Белок сам по себе является нефротоксичным фактором и повреждает как почечные сосуды, так и канальцы. Таков универсальный механизм поражения почек при любой сердечно-сосудистой патологии, хотя каждая нозологическая форма имеет свои особенности.

Самыми частыми причинами прогрессирующей почечной недостаточности в кардиологической и терапевтической практике являются атеросклероз проксимальных отделов почечных артерий, а также длительная и стойкая АГ. Механизмы развития диабетической нефропатии при СД 2 типа у пациентов с ожирением более сложные и еще не до конца расшифрованы. Важная роль отводится гиперинсулинемии (инсулин индуцирует дилатацию афферентных артериол и способствует повышению внутрисердечного давления), а также эндотелиальной дисфункции и активации провоспалительных цитокинов (внутрипочечные артерии характеризуются самой высокой чувствительностью к действию эндотелина 1).

К моменту симптомной манифестации ХСН пациент, как правило, уже имеет нарушение функции почек, степень которой определяется возрастом, генотипом, образом жизни, характером и длительностью коморбидных заболеваний, применением или неприменением препаратов с нефропротекторными свойствами.

Одним из основных клинических проявлений ХСН является отежный синдром. Петлевые диуретики составляют основу лечения отежного синдрома, но адекватный ответ

на диуретическую терапию возможен при сохранении структуры и функции почек, поэтому их необходимо регулярно оценивать в динамике наблюдения.

В отличие от блокаторов РААС, для которых накоплена солидная доказательная база органопротекторных свойств (в том числе нефропротекции), диуретики никогда не рассматривались как препараты с положительным влиянием на почки. Более того, диуретическая терапия сама может становиться причиной острого повреждения почек. Так, по данным исследования Т.М. Levi и соавт. (2012), острая почечная недостаточность развивалась у 68,4% пациентов отделений интенсивной терапии, которым назначали фуросемид, что в 1,5 раза больше, чем у пациентов, у которых данный диуретик не применялся (43,9%).

Х. Wu и соавт. в 2014 г. опубликовали результаты ретроспективного исследования, в котором изучали характеристики пациентов с острым поражением почек на фоне диуретической терапии. Из 131 случая в 36 (27,5%) не было выявлено других причин острой нефропатии кроме приема петлевых диуретиков. В 39 случаях нефротоксичность диуретиков усиливалась сопутствующим приемом других препаратов, таких как антибиотиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, диагностические контрасты. Более глубокие патологические изменения гломерулярного аппарата ассоциировались с приемом высоких (≥ 120 мг/сут) доз фуросемида. Безусловно, это не означает, что фуросемид не должен применяться, но у некоторых пациентов следует рассмотреть возможность назначения альтернативного петлевого диуретика.

В настоящее время оптимальным выбором для длительной диуретической терапии с позиций нефропротекции является торасемид модифицированного (пролонгированного) высвобождения (Бритомар), который обеспечивает плавный натрийурез, минимально влияет на уровень калия в крови и не вызывает острого, ассоциированного с постдиуретической задержкой натрия, повреждения канальцевого аппарата почек.

В любом случае функцию почек необходимо регулярно мониторировать на фоне поддерживающей диуретической терапии. В настоящее время также доступно определение основных биомаркеров поражения канальцевого аппарата почек: α -1 микроглобулина, β -2 микроглобулина, белка Тамма-Хорсфалла.

В исследовании Г.П. Арутюнова и соавт. (2012) именно эти биомаркеры применялись для оценки влияния диуретической терапии на состояние почек у пациентов с ХСН. В группе пациентов, которые получали торасемид пролонгированного высвобождения (Бритомар), отмечалось снижение уровней α -1 микроглобулина и β -2 микроглобулина, в то время как на фоне приема торасемида в обычной лекарственной форме указанные маркеры несколько повышались. О преимуществах пролонгированной формы торасемида свидетельствует также более плавная динамика натрийуреза и экскреции белка Тамма-Хорсфалла.

Итак, что сегодня может делать врач для предотвращения раннего развития почечной недостаточности и успешной диуретической терапии?

1. Углублять знания о кардиоренальном взаимодействии.
2. Проводить диагностику структурно-функционального состояния почек у всех кардиологических больных.
3. Помнить о необходимости ранней диагностики нефропатии (контролировать СКФ, микроальбуминурию).
4. Правильно выбирать диуретик.

Из имеющихся на сегодняшний день петлевых диуретиков только торасемид пролонгированного высвобождения (Бритомар) обеспечивает эффективное устранение отежного синдрома при благоприятном профиле безопасности в отношении влияния на структуру и функцию почек.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

Статья напечатана при содействии ООО «Такеда Украина».

UA/XMP/1016/0210



Азилсартан і контроль артеріального тиску: один крок до покращення результатів

За матеріалами XVII Національного конгресу кардіологів України (21-23 вересня, м. Київ)

Проблеми, пов'язані з контролем артеріального тиску (АТ), належать до тих, що найчастіше обговорюються в кардіології. Упродовж останніх 20 років ситуація в цій галузі дещо покращилася, здебільшого завдяки появі великої кількості антигіпертензивних засобів, вибір яких щороку зростає. Утім, як свідчать результати популяційних обстежень, до сьогодні досягнення цільових рівнів АТ залишається актуальною проблемою для багатьох категорій пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) навіть у розвинених країнах.

Шляхи підвищення ефективності лікування пацієнтів з АГ розглянув у своїй доповіді керівник відділу симптоматичних артеріальних гіпертензій ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, доктор медичних наук, професор Юрій Миколайович Сіренко.



Доповідач зазначив, що в Україні сьогодні отримують ефективне лікування не більш ніж 14% хворих на АГ у міській і 8% — у сільській популяції. За результатами досліджень українських науковців, цільового для загальної популяції рівня систолічного АТ (САТ) (<140 мм рт. ст.) вдається досягти приблизно у 6,4% випадків. При цьому чим вищий рівень САТ, тим більшою є вірогідність ураження органів-мішеней у пацієнтів з АГ. Наприклад, у понад 90% хворих на АГ із рівнем САТ ≥ 180 мм рт. ст. виявляють гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ), а в 30% випадків — зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) (В.І. Целуйко і співавт., 2016). Отже, ефективний контроль АТ — це головна умова для запобігання виникненню або прогресуванню уражень органів-мішеней.

Водночас у Європі ситуація хоч і не ідеальна, проте є набагато кращою, ніж в Україні. Згідно з результатами дослідження EURIKA у розвинених європейських країнах частота досягнення цільових рівнів АТ серед амбулаторних хворих на АГ становить від 36% (Велика Британія) до 45,5% (Франція).

У зв'язку з цим постає запитання: чим зумовлена різниця щодо ефективності лікування АГ в Україні та Європі, з одного боку, і між європейськими країнами — з іншого? **Отже, стандарти ведення пацієнтів з АГ у Європі практично не відрізняються, і досягнення успіху в лікуванні цього захворювання не залежить від дороговартісних втручань.**

Насамперед розглянемо структуру препаратів, які призначають пацієнтам АГ у різних країнах.

За інформацією щодо обсягів продажів у 2015 р. в Україні антигіпертензивних засобів, інгібітори АПФ (ІАПФ) призначають у 28% випадків, а їх комбінації з іншими антигіпертензивними засобами — у 22% випадків. Тож ІАПФ у монотерапії або в комбінаціях вітчизняні лікарі призначають у 50% випадків, що відповідає сучасним підходам до лікування АГ, які передбачають призначення блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС) як основи антигіпертензивного лікування більшості пацієнтів. Утім, звертає на себе увагу той факт, що українські фахівці майже не використовують можливості, пов'язані з призначенням інших представників класу блокаторів РАС — блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА). На БРА припадає лише 3% у структурі ліків, що призначають для зниження рівня АТ, і стільки ж — на їх комбінації з іншими препаратами. Отже, БРА в Україні призначають у декілька разів рідше, ніж ІАПФ, хоча в усьому світі вони вже давно зарекомендували себе як високоефективні та безпечні засоби для контролю АТ.

Якщо розглянути структуру лікарських призначень у Європі, стає очевидним, що співвідношення призначень ІАПФ та БРА в різних країнах відрізняється. Проте навіть у тих країнах, де частіше призначають ІАПФ (Велика Британія, Німеччина), не існує такого розриву в частоті застосування цих груп препаратів. Крім того, в деяких країнах ІАПФ і БРА посідають приблизно однакове місце у структурі призначень при АГ (Іспанія, Італія), а у Франції БРА призначають набагато частіше — у 71% випадків. При цьому серед фіксованих антигіпертензивних комбінацій безперечне лідерство за частотою призначень належить комбінації БРА + діуретик (X. Gierd et al., 2010).

Спробуємо відповісти на запитання: чи впливає структура призначень антигіпертензивних препаратів на якість контролю АТ у популяції?

Якщо зіставити результати досліджень EURIKA (2011) і X. Gierd (2010), побачимо, що ефективність контролю АТ серед країн, дані яких були проаналізовані, найкраща у Франції. Саме у Франції співвідношення БРА та ІАПФ у структурі призначень становить майже 2,5:1 (70%:30%). Ці результати свідчать про те, що широке застосування БРА може забезпечити зростання ефективності контролю АТ у популяції хворих на АГ.

Тож однією з можливих причин недостатнього контролю АТ, окрім інших, не менш важливих факторів, є низька частота призначення високоефективних сучасних антигіпертензивних засобів, якими є БРА. Хоча, безумовно, слід впливати на всі фактори, що перешкоджають поліпшенню ситуації у лікуванні АГ. Однак саме

призначення БРА допомагає вплинути на один із найбільш важливих із них — прихильність пацієнтів до лікування. Відомо, що БРА характеризуються сприятливим профілем безпеки і доброю переносимістю, що забезпечує їм безперечні переваги навіть порівняно з ІАПФ.

Прихильність хворих до лікування — питання, якому сьогодні приділяють багато уваги, адже насправді самостійне прийняття пацієнтом рішення про припинення прийому препаратів є великою проблемою, яку важко подолати. Як свідчить клінічна практика і результати досліджень, ризик відмови від терапії тим вищий, чим гірший профіль безпеки та переносимості лікарських засобів. У ході дослідження G. Mancía і співавт. (2011) встановлено, що найчастіше пацієнти з АГ припиняють прийом діуретичних препаратів і рідше — БРА. Проте цікаво, що частота відміни застосування комбінацій БРА і діуретиків є значно нижчою (у декілька разів) порівняно з припиненням прийому діуретиків у монотерапії. Очевидно, що застосування діуретиків у комбінаціях нівелює їх негативний вплив на метаболічні параметри і, крім підвищення ефективності лікування, ми отримуємо бонуси у вигляді покращення переносимості й зниження ризику порушень рекомендацій лікарів.

Переваги кожної групи препаратів завжди обговорюють на прикладі найкращих і найсучасніших її представників. Якщо ми говоримо про групу БРА, то слід згадати про азилсартан (Едарбі), який набуває дедалі більшого поширення на українському фармацевтичному ринку.

Азилсартан має переконливу доказову базу щодо ефективності та безпеки у лікуванні АГ, підтверджену результатами спеціально проведених рандомізованих клінічних досліджень. Препарат забезпечує виразний і довготривалий антигіпертензивний ефект упродовж доби завдяки індивідуальним фармакокінетичним властивостям. Ці важливі особливості пояснюються тим, що молекула азилсартану медоксомілу забезпечує найбільш стійкий зв'язок з АТ₁-рецепторами і найбільш повільну дисоціацію комплексу блокатор/АТ₁-рецептор (M. Ojima et al., 2011) (рис. 1).

На сьогодні відомо, що від ступеня зв'язування БРА з АТ₁-рецепторами залежить те, наскільки виразним буде їх антигіпертензивний ефект, саме тому препарати цієї групи розрізняються між собою за ефективністю.

Результати порівняльної оцінки ефективності азилсартану з такою ІАПФ раміприлу та іншого БРА — валсартану продемонстрували, що азилсартан забезпечує кращий добовий профіль АТ (G. Bonner, 2013; D. Sica, W.B. White, M.A. Weber et al., 2011). В одному з досліджень W.B. White і співавт. (2011) було встановлено, що азилсартан сприяє більш виразному зниженню АТ через 6 тиж терапії порівняно з валсартаном і олмесартаном. Ці результати вражають ще більше, якщо взяти до уваги, що валсартан і олмесартан нині позиціонують як одні з найкращих сучасних БРА.

Ефективність азилсартану в лікуванні есенціальної АГ оцінювали в обсерваційному реєстрі EARLY. У рамках реєстру протягом одного року спостерігали за 3849 пацієнтами. **Було встановлено, що рівня АТ <140/90 мм рт. ст. досягнув 61% пацієнтів, яким призначили азилсартан (K. Anselm et al., 2016).**

Наступний крок — це поява на фармацевтичному ринку фіксованої комбінації азилсартану та діуретика хлорталідону — Едарбіклор. Нині ми вже маємо результати дослідження, результати якого продемонстрували переваги цієї комбінації щодо нормалізації добового САТ порівняно з іншою сучасною фіксованою комбінацією БРА



Рис. 1. Азилсартан забезпечує більш тісний зв'язок із АТ₁-рецепторами

і діуретика — олмесартану і гідрохлортіазиду (ГХТЗ) (W.C. Cushman et al., 2012). У ході цього дослідження діуретики в усіх комбінаціях призначали учасникам у дозі 25 мг, олмесартан — у дозі 40 мг, азилсартан — у дозі 40 і 80 мг. Переваги комбінації азилсартану і хлорталідону були продемонстровані під час застосування обох дозувань азилсартану — 40 і 80 мг.

Отже, азилсартан (Едарбі) — надзвичайно перспективний для клінічної практики препарат, й ігнорувати можливості, що забезпечують ефективність його застосування, не можна.

Під час доповіді професор Ю.М. Сіренко ознайомив слухачів із результатами власного дослідження, під час якого оцінювали хроно- та дозозалежну ефективність азилсартану за результатами вимірювання офісного, середньодобового та центрального АТ (ЦАТ) у пацієнтів із м'якою та помірною АГ. Спостереження тривало 24 тиж. Дизайн дослідження передбачав розподіл пацієнтів на дві групи — ранішнього та вечірнього прийому препарату. Учасники приходили на прийом до лікаря щотижні. Під час візитів у них перевіряли рівень АТ і в разі недосягнення цільових значень САТ і діастолічного АТ (ДАТ) вирішували питання про збільшення дози азилсартану. Початкова доза азилсартану становила 20 мг/добу.

Під час дослідження було встановлено, що азилсартан сприяв ефективному зниженню рівнів САТ і ДАТ, і на тлі застосування дози 80 мг/добу ці показники у пацієнтів знизилися в середньому на 15/10 мм рт. ст. відповідно при добовому моніторингу АТ (ДМАТ) (рис. 2). Ступені зниження САТ і ДАТ у групах ранішнього і вечірнього прийому

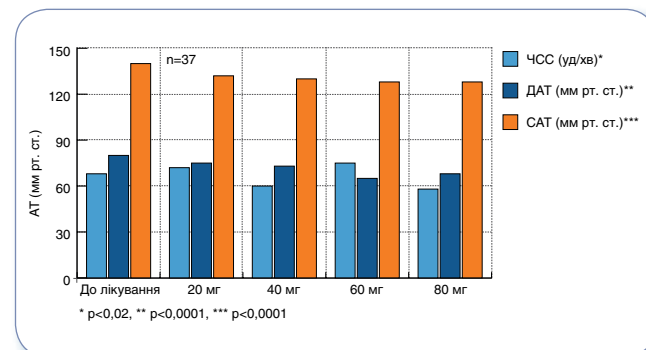


Рис. 2. Динаміка середньодобових САТ, ДАТ і ЧСС на тлі лікування

препарату були зіставними. Значення частоти серцевих скорочень (ЧСС) при цьому не змінювалися. Це вражаючі результати, особливо якщо взяти до уваги дані метааналізу M.-J. Fabia і співавт. (2012), згідно з якими навіть під час використання олмесартану не вдається досягти зниження САТ і ДАТ більш ніж на 14 і 7 мм рт. ст. відповідно, а можливості валсартану обмежуються зниженням цих показників на 10 і 7 мм рт. ст. відповідно.

Результати оцінки індивідуальної динаміки середньодобових значень САТ і ДАТ на тлі титрації дози азилсартану продемонстрували поступове зниження АТ і відсутність різких коливань, що узгоджується з даними інших досліджень із застосуванням цього препарату.

Зниження ЦАТ під час лікування азилсартаном становило в середньому 19 мм рт. ст. (16 мм рт. ст. — у групі ранішнього прийому препарату і 14 мм рт. ст. — у групі вечірнього отримання препарату).

На підставі результатів цього дослідження було зроблено такі висновки:

- азилсартан у дозі 40-80 мг на добу (за даними амбулаторного моніторингу АТ) достовірно знижував рівень тиску у хворих із 1 та 2 ступенем його підвищення;
- азилсартан достовірно знижував рівень ЦАТ у хворих на АГ 1 та 2 ступеня;
- доза азилсартану 40 мг на добу була достатньою для ефективного контролю АТ у переважній більшості хворих на АГ 1 та 2 ступеня й тільки 16% пацієнтів потребували титрації дози до 80 мг на добу;
- за даними амбулаторного моніторингу АТ, не було виявлено достовірної різниці в ступені зниження САТ при призначенні азилсартану вранці або ввечері.

Отже, хворим на АГ можна призначати азилсартан (Едарбі) 1 раз на добу в зручному для них режимі й бути впевненими, що в більшості з них буде досягнуто ефективного контролю АТ уже з перших кроків лікування. Крім того, призначення азилсартану — це впевненість у тому, що пацієнти добре переноситимуть терапію і вже під час наступного візиту можна буде оцінювати її результати, а не замінити препарат, що означає тиме крок назад, замість того щоб упевнено рухатися далі.

Підготувала **Наталія Очеретяна**

За сприяння ТОВ «Такеда Україна».

UA/AZI/1116/0019



Как не пополнить статистику кровотечений, применяя пероральные антикоагулянты?

Развивая тему, начатую в прошлом номере, мы поговорим о геморрагических побочных эффектах длительной антикоагулянтной терапии, назначаемой с целью профилактики кардиоэмболического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) или для лечения и профилактики венозного тромбоза (ВТЭ).



О том, как оценивать и контролировать риски кровотечений рассказывает модератор рубрики, член-корреспондент НАМН Украины, президент Украинской ассоциации по неотложной кардиологии, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко.

? Существуют ли достоверные данные о частоте кровотечений и их локализации при приеме пероральных антикоагулянтов?

— Любая антикоагулянтная терапия повышает геморрагический риск, и пероральные антикоагулянты — не исключение. Прежде всего, мы должны учитывать риск больших кровотечений с повреждением жизненно важных органов или значительной кровопотерей: внутричерепных, спинальных, внутриглазных, в забрюшинное пространство, внутрисуставных, перикардиальных. Незначительные кровотечения, такие как кровоточивость десен, также могут беспокоить пациентов, особенно если возникают неожиданно. Желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) составляют значительную долю геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии. Самыми частыми источниками кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются пептические язвы желудка, а кишечные кровотечения обычно происходят из дивертикулов, полипов и скрытых опухолей.

По данным метаанализов ранних исследований по профилактике инсульта у пациентов с ФП прием варфарина в адекватной дозе ассоциировался с трехкратным приростом числа ЖКК по сравнению с плацебо. Одновременный прием антитромбоцитарных препаратов (в основном ацетилсалициловой кислоты — АСК) увеличивал риск возникновения ЖКК еще в 2 раза. В предрегистрационных исследованиях все новые пероральные антикоагулянты (НОАК) по сравнению с варфарином существенно уменьшали риск внутричерепных кровоизлияний, но чаще вызывали ЖКК. По данным метаанализа четырех исследований длительной профилактики инсульта у пациентов с ФП, частота геморрагического инсульта и внутричерепных кровоизлияний в группах НОАК была наполовину меньше, чем в группах варфарина (С. Ruff et al., 2014). Частота ЖКК в группах НОАК, наоборот, была на 25% выше, чем в группах варфарина. ЖКТ является самым уязвимым местом при приеме НОАК, поскольку эти препараты не полностью всасываются, а оставшееся в слизистых оболочках количество до выведения с калом сохраняет антикоагулянтную активность.

В реальной практике преимущества НОАК перед варфарином подтвердились, несмотря на то что различия в абсолютных цифрах могут показаться незначительными. Например, по результатам недавно опубликованного датского обсервационного исследования, в котором сравнивали эффективность и безопасность НОАК и варфарина у более чем 61 тыс. пациентов с ФП (T.V. Larsen et al., 2016), при сопоставимом эффекте профилактики ишемического инсульта комбинированная конечная точка, которая включала все случаи кровотечений, достоверно реже регистрировалась в когортах пациентов, принимавших апиксабан (3,3% в год) или дабигатран (2,4% в год), по сравнению с когортой варфарина (5,0%).

? Как оценить риск кровотечений перед назначением антикоагулянтной терапии?

— Решение о назначении перорального антикоагулянта пациенту с ФП следует принимать в первую очередь на основании оценки риска развития инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc. Для оценки риска кровотечений у данной категории больных были разработаны шкалы HAS-BLED, ATRIA и ORBIT-AF, учитывающие демографические и клинические факторы риска. Также предложены комбинированные калькуляторы риска, такие как разработанная шведскими учеными система ABC, включающая возраст пациента, клинические факторы риска кровотечений и биомаркеры. Вместе с тем в новых рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ФП 2016 г. экс-

перты не отдают предпочтения какой-либо из оценочных шкал, а объединяют факторы риска кровотечений в одну таблицу, выделяя немодифицируемые и те, на которые мы можем влиять (табл.).

Таблица. Факторы риска кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии

Модифицируемые факторы риска
Артериальная гипертензия (особенно если систолическое артериальное давление >160 мм рт. ст. ^{a, b, c})
Лабильное МНО или время нахождения в терапевтическом диапазоне МНО <60% для пациентов, принимающих АВК ^a
Одновременный прием лекарств, предрасполагающих к кровотечениям, таких как антиагреганты и НПВП ^{a, d}
Злоупотребление алкоголем ^{a, b}
Потенциально модифицируемые факторы риска
Анемия ^{b, c, d}
Нарушенная функция почек ^{a, b, c, d}
Нарушенная функция печени ^{a, b}
Тромбоцитопения или нарушения функции тромбоцитов ^b
Немодифицируемые факторы риска
Возраст ^a старше 65 лет или старше 75 лет ^{b, c, d}
Большие кровотечения в анамнезе ^{a, b, c, d}
Перенесенный инсульт ^{a, b}
Заболевание почек с зависимостью от диализа или трансплантат почки ^{a, c}
Заболевание печени с циррозом ^a
Рак ^b
Генетические факторы ^b
Биомаркеры повышенного риска кровотечений
Тропонин ^a
Фактор дифференциации роста 15 ^a
Креатинин сыворотки крови/расчетный клиренс креатинина ^a

Примечания: ^a входят в шкалу HAS-BLED; ^b входят в шкалу HEMORR2HAGES; ^c входят в шкалу ATRIA; ^d входят в шкалу ORBIT; * входят в шкалу ABC.

Кровотечения и ишемический инсульт имеют общие факторы риска, которые пересекаются в оценочных шкалах (например, пожилой возраст). Поэтому почти все пациенты с высоким риском кровотечений также находятся в зоне высокого риска тромбоза эмболических событий. Однако в большинстве случаев риск инсульта без антикоагулянтной терапии намного выше, чем вероятность спровоцировать кровотечение при назначении антикоагулянта. Повышенный расчетный риск геморрагических осложнений (например, 3 и более баллов по шкале HAS-BLED) имеют около 40% пациентов с ФП, но это не должно быть поводом для отказа от назначения антикоагулянтной терапии. У таких пациентов мы должны внимательнее отнестись к оценке модифицируемых факторов риска и попытаться их скорректировать.

Для пациентов, которые перенесли острый эпизод ВТЭ (тромбоз глубоких вен — ТГВ или тромбоз легочной артерии — ТЭЛА), базовая длительность пероральной антикоагулянтной терапии согласно последним рекомендациям составляет 3 мес, с возможностью продления до 6 мес и больше. Для оценки риска кровотечений у пациентов с ТЭЛА, которым показана антикоагулянтная терапия, недавно была предложена шкала VTE-BLEED. Однако еще раз напомним, что повышенный геморрагический риск не является противопоказанием для назначения антикоагулянтов, когда есть показания.

? Как подобрать пероральный антикоагулянт пациенту высокого геморрагического риска?

— Варфарин остается стандартом, однако при отсутствии возможности регулярного контроля международного нормализованного отношения (МНО) (например, пациент из района, где нет лабораторий, определяющих этот показатель), его лучше не назначать, поскольку риск получить серьезное кровотечение будет перевешивать профилактический эффект, что было доказано в наблюдательных исследованиях. Так, при анализе базы данных общей практики Великобритании (более 37 тыс. пациентов с ФП)

оказалось, что выживаемость пациентов при недостаточном контроле коагуляции (целевое МНО <50% времени) была хуже, чем у тех больных, которым варфарин не назначался (Gallagher et al., 2011). У варфарина столько существенных взаимодействий с другими препаратами и компонентами пищи, что предусмотреть их все просто невозможно. Все НОАК, из которых в Украине зарегистрированы ривароксабан, дабигатран и апиксабан, в большинстве случаев являются удобной и безопасной альтернативой антагонистам витамина К (АВК), несмотря на то что также могут вызывать кровотечения. В исследованиях 3-й фазы с участием более 70 тыс. пациентов с ФП и более 25 тыс. пациентов с ВТЭ продемонстрирована безопасность НОАК в различных ситуациях. Большинство больших кровотечений на фоне приема НОАК, даже если они и возникали, не угрожали жизни больных, несмотря на отсутствие специфических антидотов. Высокую безопасность НОАК подтверждают наблюдательные исследования в условиях реальной клинической практики, проспективные регистры и анализы баз данных страховых случаев.

Сравнительных исследований НОАК не проводилось, поэтому мы не можем утверждать, что один препарат данного класса безопаснее другого. Можно сравнивать безопасность НОАК только с тем контролем, который применялся в исследованиях. Все НОАК подтвердили безопасность относительно контроля (варфарин — при ФП, низкомолекулярные гепарины (НМГ) + АВК — при ВТЭ), но у каждого есть свои нюансы при назначении тем или иным категориям пациентов. Разработаны четкие рекомендации по дозированию НОАК с учетом массы тела, возраста и функции почек, и их необходимо придерживаться. По данным постмаркетинговых исследований, большие кровотечения на фоне приема дабигатрана чаще возникали у пожилых пациентов с низкой или избыточной массой тела и с почечной недостаточностью. Каждый четвертый случай кровотечения был связан с ошибочными показаниями для назначения антикоагулянта или нарушением режима дозирования (P. Harper et al., 2012). Поэтому независимо от выбранного препарата первое правило защиты пациента от кровотечений — назначать антикоагулянты по правильным показаниям и в правильной дозе.

Еще один важный критерий при выборе антикоагулянта — его межлекарственные взаимодействия. Прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) совместно с НОАК или варфарином повышает риск ЖКК. Сопутствующий прием дилтиазема повышает концентрацию в плазме апиксабана до 40%; такие антибиотики, как кларитромицин и эритромицин, повышают концентрацию ривароксабана. Ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, ритонавир), а также противогрибковые препараты существенно, до 150%, повышают концентрацию в крови ривароксабана и апиксабана. Чтобы не упустить из виду эти важные нюансы, желательнее каждый раз обращаться к инструкции по применению антикоагулянта, который назначается.

? А как защитить пациентов, которым противопоказаны пероральные антикоагулянты?

— Следует отметить, что противопоказаний к назначению пероральных антикоагулянтов не так много. Это активное кровотечение, тяжелые заболевания печени, ассоциированные с коагулопатией, терминальная почечная недостаточность, для НОАК — механические клапаны сердца. У пациентов с венозными тромбозами выход заключается в применении гепаринов, но для продолжительной тромбопрофилактики инъекционный путь введения не подходит. Антитромбоцитарная монотерапия (АСК) или двойная терапия (АСК + клопидогрель) практически не защищает от ишемического инсульта при ФП или от рецидивов ТЭЛА у пациентов с венозными тромбозами, а риск кровотечений сопоставим с геморрагическими рисками антикоагулянтов. Альтернативным средством может стать натуральный гликозаминогликан — сулодексид, обладающий умеренным антикоагулянтным и фибринолитическим действием при низком риске кровотечений. В исследовании SURVET у пациентов с ВТЭ, которые завершили 3-12-месячный курс антикоагулянтной терапии, доказана способность сулодексида уменьшать частоту рецидивов ВТЭ в последующие два года без случаев больших кровотечений.

? Что делать, если пациенту одновременно показана антикоагулянтная и антиагрегантная терапия?

— Действительно, в кардиологической практике это не редкость. Даже АСК, которую принимает практически каждый пациент кардиолога или терапевта с диагнозом ишемической болезни сердца (ИБС), повышает геморрагический риск в комбинации

с антикоагулянтом. В контролируемых исследованиях НОАК от 30 до 40% участников также принимали АСК. И хотя, по результатам субанализов, это не влияло на основные результаты исследований (относительные преимущества НОАК по сравнению с варфарином), частота кровотечений в подгруппах АСК была ощутимо выше, например, в исследовании ROCKET-AF – на 32% (R. Shah et al., 2016).

Риск кровотечений закономерно увеличивается при назначении антикоагулянта в дополнение к двойной антиагрегантной терапии или наоборот. Например, пациент с ФП принимает варфарин для профилактики инсульта, и на каком-то этапе требуется плановая реваскуляризация миокарда по поводу стабильной стенокардии или развивается инфаркт миокарда. После стентирования на фоне острого коронарного синдрома показан прием АСК и клопидогреля (или тикагрелора) как минимум в течение года. Прекращение антиагрегантной терапии может обернуться тромбозом стента и повторным инфарктом. Естественно, на фоне тройной терапии (АСК + клопидогрель + пероральный антикоагулянт) выше вероятность получить кровотечение, и к этому нужно быть готовым. Особенно это касается раннего постинфарктного периода и первых недель после чрескожного коронарного вмешательства, когда антикоагулянтный эффект может потенцироваться нарушением функции почек, в том числе в результате острой контраст-индуцированной нефропатии. Необходимо тщательное соблюдение рекомендаций по дозированию антикоагулянтов с обязательным учетом клиренса креатинина. В этом отношении НОАК имеют неоспоримые преимущества перед варфарином, поскольку их фармакокинетика в меньшей степени зависит от функции почек, а при необходимости отмены препарат быстро выводится из крови. Если все же возникает кровотечение, то оно должно быть остановлено по возможности без прерывания антитромбоцитарной терапии, чтобы не подвергать больного риску повторного инфаркта. Определенную надежду вселяет недавно завершенное исследование PIONEER AF-PCI, в котором показано, что замена варфарина, АСК и клопидогреля на комбинацию ривароксабана 15 мг и клопидогреля 75 мг в сутки более безопасна в плане риска развития кровотечений.

Не стоит пренебрегать элементарными мерами предосторожности в отношении ЖКК. Планируя длительную антитромботическую терапию, пациента нельзя отпустить домой без тщательного сбора анамнеза на предмет перенесенных ЖКК или склонности к кровотечениям, наличия гастрита, язвенной болезни, приема НПВП. У пожилых пациентов оправдан скрининг на полипы и новообразования толстой кишки. С целью защиты слизистой оболочки желудка у больных с наличием гастроэнтенологических нарушений или у больных высокого риска при приеме двойной антитромбоцитарной терапии или ее сочетания с антикоагулянтами рекомендуется назначать ингибиторы протонной помпы (ИПП), которые подавляют кислотность как один из ключевых факторов образования кровоточащих дефектов.

Если возникает необходимость временно приостановить прием антикоагулянта перед плановыми операциями, как это правильно сделать?

— В таких ситуациях в полной мере проявляются преимущества НОАК перед варфарином. Период полувыведения НОАК составляет 12–14 ч, что намного меньше, чем у варфарина (в среднем 40 ч), и это позволяет «выключить» антикоагулянтный эффект достаточно быстро. Медленное выведение варфарина диктует необходимость отменить его как минимум за 4–5 дней до операции во избежание неконтролируемого кровотечения. Чтобы обеспечить безопасность вмешательства у пациента, который принимает НОАК, достаточно отменить его за 1–2 дня (но при этом необходимо еще учитывать состояние почек: у пациентов со сниженной скоростью почечной фильтрации следует отменить препарат еще на день раньше). Таким образом, НОАК по сравнению с АВК позволяют пациенту меньше находиться в том опасном периоде, когда антикоагулянтный эффект приостановлен, а значит, и нет защиты от развития тромбоэмболий.

Всегда ли нужно отменять антикоагулянт перед плановым хирургическим вмешательством или инвазивной процедурой?

— Это решение не зависит от исходного соотношения риск/польза у конкретного больного, например, определенного по шкалам HAS-BLED и CHA₂DS₂-VASc. Оно основывается на риске получить опасное кровотечение при конкретном вмешательстве. Если планируется высокотравматичная операция с большой кровопотерей, любой антикоагулянт следует обязательно отменить, независимо от риска инсульта или ТЭЛА. Существует перечень операций, перед которыми антикоагулянтная терапия должна быть приостановлена (например, операции на сердце, ортопедические), и перечень вмешательств, при планировании которых этого не требуется (например, колоноскопия, биопсия кожи, экстракция зуба). Но даже вмешательства низкого риска желательно планировать на время в конце действия последней принятой дозы антикоагулянта (или перед приемом следующей дозы), когда антикоагулянтный эффект минимален.

Как обезопасить пациента после вмешательства, когда риск кровотечения еще высокий, но необходимо возобновлять прием антикоагулянта для профилактики тромбоэмболий?

— Следует взвешивать и риск послеоперационного кровотечения, и риск ВТЭ, причем к риску тромбоэмболий, связанному с фоновым заболеванием пациента, например ФП, следует добавить риск, обусловленный послеоперационной иммобилизацией. Однако, как правило, в хирургии все пациенты, перенесшие травматичные операции, для профилактики ВТЭ получают инъекции обычного (нефракционированного) или низкомолекулярного гепарина. Гепариновый мост между операцией и возобновлением приема варфарина оправдан тем, что антикоагулянтный эффект варфарина развивается медленно и стабилизируется в течение нескольких дней. НОАК начинают действовать через 1–4 ч после приема, а периоды полувыведения НМГ и НОАК сопоставимы. Поэтому НОАК можно назначать без предварительного введения гепарина, но перед возобновлением приема НОАК следует убедиться в надежности послеоперационного гемостаза. Это также зависит от типа операции. Например, после эндопротезирования суставов нижних конечностей или операций на позвоночнике не следует продолжать пероральную антикоагулянтную терапию в полной дозе раньше чем через 3 дня. При сомнении в надежности гемостаза можно возобновить антикоагулянтную терапию с меньшей дозы на время, достаточное для заживления раны. Например, если пациент принимает ривароксабан, можно возобновить терапию на следующее утро после операции с дозы 10 мг один раз в сутки до 3-го или 4-го дня, а затем продолжить прием препарата в полной дозе 20 мг/сут. Если это апиксабан, то профилактическая доза также половинная – 2,5 мг дважды в сутки.

В качестве альтернативы остается бриджинг (мост) с НМГ. Вместе с тем исследование BRIDGE (опубликовано в 2015 г.) не подтвердило преимуществ гепаринового моста у пациентов с ФП, которые перенесли плановые хирургические вмешательства с предварительной отменой варфарина за 5 дней. Риск тромбоэмболий в переходной период не уменьшался, а частота кровотечений практически утроилась. Субанализ результатов исследования RE-LY также не показал преимуществ гепаринизации в период периоперационной отмены дабигатрана. На частоту инсульта или ВТЭ применение гепарина не повлияло, а частота больших кровотечений составила 6,5 против 1,8% у пациентов, которые не получали гепарин. Поэтому сегодня эксперты сходятся во мнении, что в большинстве случаев бриджинг НМГ при отмене НОАК перед плановой операцией не оправдан. После вмешательства с высоким риском кровотечений пациенты должны получать сниженные дозы НМГ или НОАК до тех пор, пока станет возможным возобновление терапевтической (полной) дозы.

То же самое касается острых ситуаций, а именно таких показаний к назначению НОАК, как ТЭЛА или ТГВ. По данным рандомизированных исследований, частота кровотечений при назначении НОАК была существенно меньше, чем при использовании гепаринового моста перед приемом варфарина. Например, метаанализ исследований RE-COVER I и RE-COVER II с участием около 5 тыс. пациентов с острыми ТГВ или ТЭЛА показал, что прием дабигатрана уменьшал вероятность кровотечений на 40% по сравнению с бриджинг-терапией НМГ + варфарин.

Как поступать, если у пациента, который принимает НОАК, все-таки возникло кровотечение или он нуждается в срочной, а не плановой операции?

— Пациенты обычно ассоциируют побочные эффекты антикоагулянтной терапии с внешними кровотечениями, но не знают признаков внутренних кровотечений, которые могут быть более опасными. Пациентам, у которых планируется длительный прием НОАК, следует корректно перечислить возможные признаки, такие как кровь в кале или рвоте (кровотечение из ЖКТ), обморок, внезапная головная боль, выпадение чувствительности или движений в конечностях, нарушения речи (геморрагический инсульт). И конечно, нужно рекомендовать немедленно обращаться за медицинской помощью, и в любой ургентной ситуации, будь-то травма или внутреннее кровотечение, не забыть сообщить медицинскому работнику всю информацию о приеме антикоагулянта – название препарата, дозировку и когда принята последняя доза. Врачом со своей стороны следует прилагать максимум усилий для выяснения этих обстоятельств у пациента или его родственников. Если эта информация недоступна, то активированное частичное тромбопластиновое время и тромбиновое время могут служить непрямыми тестами на присутствие в крови дабигатрана, а увеличенное протромбиновое время указывает на продолжающееся действие ингибиторов Ха-фактора.

Если кровотечение не представляет угрозы жизни или хирургическое вмешательство может быть отложено на 8–24 ч (например, при переломах), то достаточно приостановить прием НОАК и дождаться выведения большей части препарата из крови (период «отмывки»). При более серьезных кровотечениях или когда операция отсрочить нельзя, противодействовать антикоагулянтному эффекту НОАК (к которым в Украине нет антидотов) возможно путем применения неспецифических гемостатических средств. После остановки кровотечения или операции прием НОАК можно возобновлять, как только стабилизируется состояние пациента.

Комментарий специалистов

Периоперационные риски антикоагулянтной терапии в кардиохирургии

Кардиохирург высшей категории, заведующий отделением хирургии инфекционного эндокардита Национального института сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины Алексей Антонович Крикунов.



— В кардиохирургии следует различать риски антикоагулянтной терапии при плановых и ургентных ситуациях. При плановом вмешательстве (например, шунтирование у пациента с ИБС) есть время взвесить все факторы, и мы обычно за неделю отменяем двойную или тройную антитромботическую терапию. Если пациент с протезами клапанов сердца, принимающий варфарин, идет на плановую коррекцию, отменяем

варфарин за 4 дня и переводим на НМГ. На фоне инъекций НМГ оперируем. Что касается непрямым антикоагулянтов (синкумар, варфарин), то наш опыт общения с врачами в разных регионах Украины говорит о том, что уровень контроля за применением этих препаратов на местах крайне низкий. Поэтому в ургентных ситуациях с этими пациентами возникает больше всего проблем. Экстренная кардиохирургия на фоне приема непрямым антикоагулянтов может потребоваться при дисфункции клапанных протезов, протезных эндокардитах, тромбозах протезов, параклапанных отрывах, которые часто сопровождаются острой сердечной недостаточностью, осложняются кардиогенным шоком. В таких случаях помогает только технология регенерации крови и геморагического экссудата, которая позволяет оперировать независимо от фона антикоагуляции или антитромбоцитарной терапии. Но сам факт экстренности вмешательства повышает риск. Еще хуже, когда развивается инфекционный эндокардит протезов, септическое состояние, и МНО даже без варфарина повышается до 8–10. При сепсис-индуцированной коагулопатии регенерация крови также работает, но это особые случаи с высоким риском.

Возможности гастропротекции на фоне антитромботической терапии

Главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Гастроэнтерология», заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Наталия Вячеславовна Харченко.



— Взгляды кардиологов и гастроэнтерологов на профилактику ЖКК при приеме НПВП и антитромботических средств сходятся и основываются на одной доказательной базе, согласно которой наиболее эффективную гастропротекцию обеспечивают ИПП. Однако я хотела бы напомнить, что из класса ИПП омепразол не рекомендуется использовать с целью профилактики ЖКК ввиду значимых лекарственных взаимодействий с клопидогрелем. Указанные препараты проходят первую фазу метаболизма в печени под действием одного изофермента, в результате чего на фоне приема омепразола эффективность клопидогреля уменьшается более чем на 30%. Самую убедительную доказательную базу в профилактике НПВП-гастропатий, стрессовых язв и кровотечений имеет пантопразол. Этот препарат отличается наличием альтернативных неферментативных путей метаболизма, поэтому вероятность его перекрестных взаимодействий с антиагрегантами сводится к минимуму. Рабепразол также имеет альтернативный путь выведения, но в отношении этого ИПП мало доказательной базы. Кроме ИПП в качестве второй линии мукопротекции могут использоваться такие препараты, как ребамипид, усиливающие слизистый барьер желудка.

Что касается сроков терапии ИПП, то в этом вопросе единой точки зрения нет. Если это пациент старше 60 лет с заболеваниями гастродуоденальной зоны в анамнезе, то кислотоподавляющая терапия может потребоваться и пожизненно, параллельно с антитромботической. В каждом случае решение о длительности терапии следует принимать на основании оценки соотношения потенциальной пользы и рисков.

Известно, что сочетание нескольких провоцирующих факторов увеличивает вероятность повреждения слизистой оболочки желудка, и одним из таких факторов является инфекция *Helicobacter pylori*. В международных консенсусах четко прописаны показания к эрадикационной терапии, и прием антикоагулянтов в эти показания не входит. Однако если планируется длительный прием НПВП (в том числе АСК), то лучше проконсультироваться с гастроэнтерологом, провести соответствующую диагностику и эрадикацию, особенно у пациента с отягощенным желудочным анамнезом.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

Милдронат® в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: известные факты и новые перспективы

В настоящее время в связи с изменением взглядов на роль различных патогенетических механизмов в развитии некоторых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) несколько изменились и подходы к оптимизации их медикаментозного лечения. В частности, при заболеваниях, в патогенезе которых значимую роль играет ишемическое повреждение клеток и тканей, все больше внимания уделяется возможностям, связанным с применением цитопротекторов, обеспечивающих защиту и энергоснабжение клеток в условиях ишемии и повышенной нагрузки. Один из таких препаратов – Милдронат® – хорошо известен украинским врачам и успешно применяется в нашей стране на протяжении многих лет. Доказательная база оригинального препарата Милдронат® была представлена в докладах, прозвучавших в ходе XVII Национального конгресса кардиологов (21-23 сентября, г. Киев).

Доктор медицинских наук Вилнис Дзерве (Институт кардиологии и регенеративной медицины Университета Латвии) отметил, что Милдронат® широко используется в кардиологии благодаря наличию солидной доказательной базы, свидетельствующей о его положительном влиянии на течение ряда ССЗ.



Милдронат® является структурным аналогом гамма-бутиробетаина (ГББ) и конкурентным ингибитором ГББ-гидроксилазы — последнего фермента в цепи биосинтеза карнитина в организме человека

и животных. Необратимо снижая концентрацию карнитина в плазме крови, в цитозоле и митохондриальном матриксе, Милдронат® способствует уменьшению скорости активации и транспорта длинноцепочечных жирных кислот (ЖК) к месту их окисления в митохондриях и уменьшает, таким образом, накопление в них длинноцепочечных ЖК. Это важный момент, так как активированные длинноцепочечные ЖК обладают разрушающим действием на мембрану митохондрий. Поскольку транспорт ЖК в митохондрии уменьшается, то концентрация ЖК в цитозоле увеличивается, и это служит сигналом для включения альтернативного пути производства энергии (АТФ) путем аэробного гликолиза. Помимо этого, Милдронат® повышает чувствительность инсулиновых рецепторов к инсулину, стимулируя захват глюкозы и повышая ее доступность для включения в процессы производства энергии. Кроме того, Милдронат® индуцирует биосинтез и активирует два наиболее важных фермента аэробного гликолиза — гексокиназу и пируватдегидрогеназу, предотвращая образование лактата. Таким образом, Милдронат® помогает клеткам регулировать работу собственных ферментных и рецепторных систем во время эпизодов ишемии и улучшает их способность переносить продолжительные ишемические периоды.

В ходе экспериментальных и клинических исследований были установлены многочисленные благоприятные эффекты оригинального препарата Милдронат® (восстановление функции эндотелия, улучшение энергетического метаболизма миокарда, нормализация сосудистого тонуса, уменьшение агрегации тромбоцитов), которые имеют важное значение для пациентов с ССЗ ишемического генеза.

В двойном слепом перекрестном исследовании, которое провели Л.Г. Воронков и соавт. (2008), было продемонстрировано влияние препарата Милдронат® на эндотелий-зависимую вазодилатацию у больных с симптомной гемодинамически стабильной хронической сердечной недостаточностью (ХСН), получающих стандартную терапию (диуретик, ингибитор АПФ, β-блокатор). В этом исследовании результаты лечения оценивались с помощью манжеточной пробы с реактивной гиперемией: после инфузии препарата Милдронат® отмечен существенный прирост

диаметра плечевой артерии в фазе реактивной гиперемии, в то время как в группе плацебо достоверная динамика данного показателя отсутствовала.

Клинические эффекты препарата Милдронат® у больных с ХСН были изучены в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проводившемся в двух клинических центрах Латвии и Литвы (В. Дзерве и соавт., 2005). В этом исследовании участвовали пациенты с ХСН I-III функционального класса (ФК) по NYHA, которые в составе базисной терапии получали ингибитор АПФ лизиноприл. Пациенты были рандомизированы на три группы: в первой назначали Милдронат® в дозе 1000 мг/сут и лизиноприл 20 мг/сут (группа ML 20); во второй — Милдронат® в дозе 1000 мг/сут и лизиноприл 5 мг/сут (группа ML 5); в третьей — только лизиноприл в дозе 20 мг/сут (группа L 20). Как показали результаты исследования, у пациентов в группах ML 5 и ML 20 статистически значимо улучшились показатели общего клинического состояния и результаты велоэргометрии. Кроме того, на фоне комбинированной терапии препаратом Милдронат® и лизиноприлом у больных с ХСН улучшились показатели систолической функции левого желудочка (ЛЖ).

Авторы исследования сделали вывод, что в случае непереносимости целевой дозы лизиноприла оптимальной альтернативной терапией могла бы стать комбинация энергетического корректора (препарат Милдронат®) в дозе 1000 мг/сут с лизиноприлом 5 мг/сут.

Доказательная база препарата Милдронат® содержит также данные о его позитивном влиянии на ряд параметров диастолической функции ЛЖ. Эти данные получены в ходе открытого рандомизированного исследования, включавшего 140 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Установлено, что Милдронат®, применяемый в комплексной терапии ОКС, существенно ускорял восстановление ряда параметров диастолической функции ЛЖ независимо от проведения тромболитика в отличие от группы сравнения (А.В. Титова и соавт., 2016). Так, на фоне приема препарата Милдронат® отмечен более выраженный прирост соотношения скорости раннего/позднего наполнения ЛЖ (VE/VA) и времени замедления скорости потока в фазу раннего диастолического наполнения (DTe). Кроме того, наблюдалось менее выраженное снижение величины времени изоволюмического расслабления (IVRT) в ответ на усиление физической нагрузки в период постгоспитальной реабилитации пациентов. Эти результаты перекликаются с результатами другого исследования с участием пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST и последующим исходом в Q-инфаркт миокарда. Больные с первых часов развития ОКС получали Милдронат® (1000 мг/сут внутривенно — в/в) в течение 2 нед с переходом на пероральный прием до 1,5 мес. Терапия этим препаратом способствовала ускорению восстановления диастолической функции ЛЖ, что, в свою очередь, сопровождалось снижением концентрации NT-proBNP в крови (В.П. Михин, 2014).

Формированию современных представлений о препарате Милдронат® как о корректоре метаболизма, способствующем повышению толерантности к физической нагрузке и улучшению качества жизни у больных с ССЗ ишемической природы, в значительной степени способствовали результаты исследований в области ишемической болезни сердца (ИБС) — МИЛСС I и МИЛСС II. В этих исследованиях участвовали пациенты со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса (ФК) из 4 стран (74 центра в исследовании МИЛСС I и 37 — в МИЛСС II). В исследовании МИЛСС I продолжительность терапии препаратом Милдронат® составила 12 нед, в МИЛСС II — 12 мес.

Было показано, что Милдронат® в дозе 1000 мг/сут способствует значительному улучшению динамики продолжительности теста с физической нагрузкой и динамики максимально достигаемой нагрузки, а также увеличение периода до начала развития ангинозной боли и появления депрессии сегмента ST. В исследовании МИЛСС I также было установлено, что доза препарата Милдронат® 1000 мг/сут у пациентов с ИБС является оптимальной для достижения необходимого клинического эффекта, поскольку доза 3000 мг/сут не имеет значимых преимуществ.

Очень важно, что в ходе исследования МИЛСС II Милдронат® продемонстрировал хороший профиль безопасности даже при продолжительном приеме (12 мес).

Докладчик отметил, что на сегодняшний день нет четких доказательств превосходства в/в способа введения препарата Милдронат® перед пероральным. Однако некоторые данные свидетельствуют, что при ургентных состояниях (ОКС, острый инфаркт миокарда) целесообразным является введение этого лекарственного средства в/в по 1000 мг/сут в течение 2 нед с последующим переходом на пероральный прием (Н.Х. Олимов, 2015; В.П. Михин, 2014; А.В. Титова, 2016).

Возможности применения препарата Милдронат® выходят за рамки лечения ИБС и ХСН. Благоприятный терапевтический эффект этого препарата наблюдался в ходе одноцентрового проспективного рандомизированного двойного слепого исследования II фазы MI&CI с участием пациентов с перемежающейся хромотой. Время наблюдения за пациентами в этом исследовании составило 33 нед, из них 24 нед проводилось лечение и 4 нед — наблюдение после его прекращения. Пациенты принимали Милдронат® в дозе 500 мг 2 р/сут, и на фоне лечения было отмечено более значительное увеличение дистанции безболевого ходьбы (с 85 до 231 м) по сравнению с группой больных, принимавших плацебо (увеличение дистанции с 54 до 126 м). Через 4 нед после окончания лечения в группе больных, принимавших Милдронат®, наблюдалось усиление эффекта от терапии.

Таким образом, в исследовании MI&CI продемонстрировано протективное влияние метаболического корректора (препарата Милдронат®) на клетки скелетных мышц

в условиях ишемии, что позволяет рассматривать его применение при заболевании периферических артерий (ЗПА) как многообещающее направление в медикаментозном лечении таких пациентов.

Еще одна перспективная область для цитопротекторной терапии препаратом Милдронат® — нарушения мозгового кровообращения. В исследовании Y. Zhu и соавт. (2013) Милдронат® назначали пациентам с острым ишемическим инсультом в/в в дозе 500 мг/сут. Пациенты контрольной группы получали инъекции вазодилатора синепазидо малеата. Оценку результатов лечения по модифицированной шкале Рэнкина проводили дважды: через 2 нед и через 3 мес после курса лечения; оценку по шкале NIHSS (шкала тяжести инсульта Национального института здравоохранения США) и по индексу Бартел — через 2 нед после лечения с последующим анализом витальных функций и побочных реакций. После 3 мес терапии в группах выявили существенные различия по показателям модифицированной шкалы Рэнкина. Авторы заключили, что Милдронат® не менее эффективен и безопасен, чем универсальный периферический вазодилатор синепазидо малеат в лечении острого церебрального инсульта.

В исследовании М.Ю. Максимовой (2009) установлено, что терапия препаратом Милдронат® (1000 мг 10 мл 10% раствора в/в капельно) в течение 20 дней оказывает статистически значимое влияние на тяжесть неврологических симптомов у пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде. На фоне лечения этим препаратом отмечалось улучшение церебральной перфузии в зонах ее изначального снижения, соответствующих ишемическим очагам повреждения по данным МРТ.

Завершая выступление, В. Дзерве обратил внимание слушателей на то, что применение энергетического корректора Милдронат® не соответствует классическому пониманию допинга: его прием действительно увеличивает работоспособность организма в условиях экстремальных нагрузок, однако чрезмерного увеличения физической активности и выносливости не происходит.

Доцент кафедры неврологии № 1 Национальной академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Александр Витальевич Клименко более подробно рассмотрел возможности препарата Милдронат® в лечении пациентов с цереброваскулярными нарушениями, уделив основное внимание синдрому позвоночной артерии (СПА).



Под СПА, который впервые был описан в 1925 году Жаном Барре, сегодня подразумевают комплекс церебральных, сосудистых, вегетативных симптомов, возникающих вследствие поражения симпатического сплетения позвоночной артерии (ПА), деформации ее стенок или изменения просвета.

Анатомические особенности ПА обуславливают в случае патологии формирование вертебробазилярной недостаточности (ВБН), которая часто встречается у пациентов с гипертоническими кризами.

Причины СПА могут быть вертеброгенными (дегенеративно-дистрофический процесс; аномалия Киммерли; аномально высокое расположение зубовидного отростка атланта; спазм, возникающий в волокнах косой мышцы шеи) и не-вертеброгенными (нетипичное отхождение ПА от подключичной артерии; атеросклеротическое

поражение сосудов; аномальный ход, извитость и разветвление сосудов).

К этиологическим факторам СПА относятся окклюзирующие заболевания артерий (атеросклероз, тромбозы, эмболии, артерииты различного генеза); деформации артерий (патологическая извитость, перегибы, аномалии структуры и хода); экстравазальные компрессии артерий (сдавление их костными аномалиями, ребрами, мышцами, остеофитами и суставными отростками шейных позвонков, рубцами, опухлями) (Я.Ю. Попелянский, 2000).

У больных с вертеброгенной патологией и аномалией Киммерли СПА встречается в 82% случаев, у остальных пациентов — только в 32% случаев.

На сегодняшний день выделяют несколько клинических разновидностей СПА: базилярную мигрень (возникает при спазме ПА), задний шейный симпатический синдром (синдром Барре-Льеу), синдром вегетативных изменений, вестибуло-кохлеарный синдром, офтальмический синдром (светобоязнь, кратковременное нарушение полей зрения), эпизоды дроп-атаки, транзиторные ишемические атаки, синкопальный вертебральный синдром (синдром Унтерхарншайдта).

Для функциональной стадии СПА характерны головные боли в затылочной области и в шее, расстройства со стороны вегетативной системы, вестибуло-кохлеарные нарушения, ухудшение зрительной функции.

Органическая стадия СПА развивается на фоне образования в головном мозге стойких очагов ишемии, которые формируются на фоне продолжительных сосудистых нарушений. Течение заболевания сопровождается транзиторными и гемодинамическими расстройствами: головокружением, тошнотой, рвотой, дизартрией.

Золотым стандартом диагностики структурных изменений сосудов является магнитно-резонансная ангиография артерий шеи, поэтому данный метод целесообразно использовать в случае подозрения на СПА.

Определяющее значение в выборе метода лечения СПА имеет причина его развития. В зависимости от этого для лечения СПА используются хирургические методы (эндалтерэктомия, артериолиз или редрессация, стабилизация подвижных позвонков, удаление унковертебральных остеофитов, фиксация шейного отдела позвоночника); физиотерапевтические методы (электрофорез с препаратами анальгезирующего действия, магнитотерапия, фонофорез с гидрокортизоном, применение диадинамических токов); лечебная физкультура, а также медикаментозная терапия, которая включает назначение противоотечных, противовоспалительных, вазоактивных, нейропротекторных и метаболических препаратов. Метаболической терапии при СПА докладчик уделил особое внимание.

Если вспомнить особенности метаболизма клеток мозга, которые потребляют 20% всего кислорода, необходимого организму для обеспечения процессов жизнедеятельности, и используют глюкозу в качестве главного энергетического субстрата, то становится очевидной роль метаболической терапии в лечении церебральных нарушений, обусловленных ишемией. Известно, что в условиях отсутствия кислорода и глюкозы нейроны погибают очень быстро — менее чем за час. Поэтому крайне важно при данных состояниях уменьшить влияние факторов, снижающих перфузию головного мозга. При выборе терапии следует принимать во внимание, в частности, результаты исследования М.Ю. Максимовой и соавт. (2009), согласно которым применение препарата **Милдронат®** способствует уменьшению степени церебральной гипоперфузии в лобной, теменной и височной долях головного мозга.

Эти же авторы доказали, что **Милдронат®** способствует повышению общей активности, внимания, увеличению темпа выполнения заданий, улучшению памяти и когнитивных функций.

Существуют и другие данные, свидетельствующие о том, что применение энергетометаболического корректора (препарат **Милдронат®**) может оказывать ряд позитивных эффектов при СПА. В частности, показано, что его прием уменьшает проявления астении (М.Е. Стаценко и соавт., 2013), способствует улучшению динамики неврологической симптоматики, уменьшая головную боль, головокружения, нарушения сна, утомляемость (В.А. Суслина, 2005).

На основании данных клинических исследований разработаны оптимальные схемы применения препарата **Милдронат®** в составе комплексной терапии в острой фазе нарушения мозгового кровообращения и при хронической цереброваскулярной недостаточности. Так, при острых состояниях рекомендовано применение препарата в дозах 500–1000 мг/сут, в/в в течение 10 дней с последующим переходом

на пероральный прием. В составе комплексной терапии при подострых и хронических нарушениях мозгового кровообращения **Милдронат®** назначается в дозе 1000 мг/сут перорально в течение 4–6 нед. Повторные курсы (обычно 2–3 раза в год) возможны после консультации с врачом.

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

1. Результаты клинических рандомизированных контролируемых исследований подтверждают и значительно дополняют наши представления о препарате **Милдронат®** как о препарате, улучшающем клеточный метаболизм и адаптирующем клетки миокарда, головного мозга и скелетных мышц к условиям ишемии.

2. Результаты продолжительных (до 12 мес) исследований с применением препарата **Милдронат®** (МИЛСС II) подтверждают безопасность его длительного приема.

3. Применение препарата **Милдронат®** в лечении ИБС, ЗПА и нарушений мозгового кровообращения основано на данных доказательной медицины, и в ряде ситуаций именно этот компонент может принести дополнительную ощутимую пользу в виде улучшения течения заболевания, общего состояния пациентов, повышения качества их жизни и социальной активности.

4. **Милдронат®** является оригинальным препаратом, и именно его применяли во всех крупных клинических исследованиях, составляющих доказательную базу этого метаболического корректора. Назначая **Милдронат®**, можно рассчитывать на те эффекты и на ту степень безопасности, которые были продемонстрированы в ходе рандомизированных исследований.

Подготовила **Наталья Очеретяная**



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 мозкового 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 С01Е В22. Показання. У комплексній терапії у наступних випадках: захворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (ІУНА І-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 енцефалту. **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. **Заявник.** 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 11.2016.

Представництво «АС «Гріндекс»: Україна, 03040, м. Київ, вул. Красилівська, 11, офіс 3. Телефон: +38 (044) 498-42-34; Факс: +38 (044) 498-42-30; E-mail: grindeks@ukr.net



Индивидуализированный подход к выбору НОАК и АВК

25-28 мая 2016 года в г. Монпелье (Франция) состоялась 62-я совместная встреча Международного общества по тромбозам и гемостазу и Международного комитета по стандартизации показателей системы гемостаза. Ведущие специалисты из различных областей клинической медицины (кардиологи, сосудистые хирурги, гинекологи, онкологи, гематологи и др.) представили итоги научных и клинических исследований, проведенных в крупнейших университетских клиниках и медицинских центрах Европы и США и озвучили последние рекомендации по диагностике, профилактике и лечению нарушений в системе гемостаза. От Украины был представлен доклад, с которым выступил автор данной статьи, о предикторах вторичной аспиринорезистентности у пациентов с кардиоваскулярной патологией, основанный на данных 10-летнего наблюдения.



В.Ю. Жаринова

В ходе встречи наиболее обсуждаемыми были вопросы о месте оральных антикоагулянтов в профилактике и лечении венозных тромбозов (ВТЭ), о преимуществах и недостатках новых представителей данного класса препаратов и месте антагонистов витамина К (АВК) в современных рекомендациях по профилактике ВТЭ.

Как известно, в 2016 году были опубликованы обновленные рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (ACCP) по антитромботической терапии ВТЭ (Antithrombotic Therapy for VTE Disease, 2016), которые послужили дополнением к 9-му изданию практического руководства ACCP по антитромботической терапии и профилактике тромбоза.

В значительной степени публикация данного дополнения была связана с необходимостью внедрения в практику результатов исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности новых оральных антикоагулянтов (НОАК), и расширением возможности их использования для профилактики и лечения ВТЭ.

Суть дополнения сводилась к тому, что у пациентов с ВТЭ в анамнезе, не связанными с наличием онкологического заболевания, НОАК имеют преимущества перед АВК в связи с соизмеримой либо более высокой антитромботической эффективностью, более низким (либо соизмеримым) риском развития кровотечений. В качестве преимуществ НОАК отмечены менее выраженные межлекарственные взаимодействия, удобная, не требующая коррекции доза и отсутствие необходимости рутинного контроля схемы приема, а также возможность использования ривароксабана и апиксабана для лечения ВТЭ в качестве альтернативы парентеральному лечению низкомолекулярными гепаринами (НМГ).

Вместе с тем, несмотря на возрастающую роль НОАК в лечении ВТЭ, существуют категории пациентов, для которых остается предпочтительным прием АВК — варфарина.

В частности, к этой категории относятся пациенты с почечной недостаточностью. В ходе выполнения клинических испытаний дабигатрана было отмечено, что даже при слабовыраженном нарушении функции почек концентрация препарата в крови на 50% выше, чем у больных с нормальной функцией почек. При умеренном ухудшении функции почек уровень дабигатрана в крови может увеличиваться в 3 раза.

Аналогично обстоит ситуация с ривароксабаном: у больных с почечной недостаточностью наблюдалось увеличение экспозиции препарата, обратно пропорциональное степени снижения почечной функции. У пациентов с почечной недостаточностью легкой (клиренс (С_л) креатинина 50–80 мл/мин), средней (С_л креатинина 30–49 мл/мин) или выраженной степени тяжести (С_л креатинина 15–29 мл/мин) наблюдалось соответственно 1,4-, 1,5- и 1,6-кратное увеличение площади под кривой (АUC) времени/концентрация в плазме крови ривароксабана по сравнению со здоровыми добровольцами.

Применение прямого орального антикоагулянта апиксабана согласно результатам субанализа исследования ARISTOTLE,

опубликованного в JAMA Cardiology, приводило к снижению скорости клубочковой фильтрации. В большей мере данный показатель снижался у пациентов пожилого возраста и с низким уровнем гематокрита, сердечной недостаточностью, сосудистыми заболеваниями или сахарным диабетом. У пациентов с более тяжелыми нарушениями функции почек отмечали более высокую частоту развития инсульта и системной эмболии (относительный риск 1,53; 95% доверительный интервал 1,17–2,01), значительного кровотечения (ОР 1,56; 95% ДИ 1,27–1,93) и смертности от всех причин (ОР 2,31; 95% ДИ 1,98–2,68).

Исходя из вышесказанного, пациентам с умеренным и выраженным нарушением функции почек прием НОАК противопоказан.

Еще одной категорией пациентов, у которых не доказано преимущество НОАК, являются больные с выраженной печеночной недостаточностью. Напомним, что при планирующейся антикоагулянтной терапии наиболее важным следствием нарушения функции печени является уменьшение синтеза факторов свертывания крови в печени. Так как этот показатель соответствует только одному из пяти клинических/биохимических критериев, составляющих классификацию Чайлд-Пью, риск развития кровотечения не совсем четко коррелирует с данной классификацией. Вопрос о лечении таких пациентов антикоагулянтами должен решаться независимо от класса по классификации Чайлд-Пью.

В исследованиях с ривароксабаном у больных с циррозом печени и легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по Чайлд-Пью) фармакокинетика ривароксабана лишь незначительно отличалась от соответствующих показателей в контрольной группе здоровых добровольцев (в среднем отмечалось увеличение АUC ривароксабана в 1,2 раза). Значимые различия фармакодинамических свойств между группами отсутствовали. Вместе с тем у больных с циррозом печени и печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) средняя АUC ривароксабана была существенно повышена (в 2,3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами вследствие значительно сниженного клиренса лекарственного вещества. Подавление активности фактора Ха было выражено сильнее (в 2,6 раза), чем у здоровых добровольцев. Протромбиновое время при этом в 2,1 раза превышало показатели у здоровых добровольцев. Из полученных данных были сделаны выводы о том, что ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией, обуславливающей клинически значимый риск развития кровотечения. Эти рекомендации касаются также дабигатрана, хотя пациенты с выраженным нарушением функции печени из исследований исключались, однако, учитывая, что 27% препарата метаболизируется в печени, больным с тяжелыми нарушениями функции органа прием дабигатрана не рекомендован. В исследовании фармакокинетики и фармакодинамики апиксабана при его однократном приеме в дозе 5 мг у пациентов с печеночной

недостаточностью легкой и средней степени тяжести (классы А и В по Чайлд-Пью соответственно) и здоровых добровольцев было продемонстрировано, что печеночная недостаточность не оказывает влияния на эти показатели. Изменения анти-Ха активности и международного нормализованного отношения (МНО) у больных с печеночной недостаточностью средней степени тяжести и здоровых добровольцев были сопоставимы. Однако, учитывая, что исследования по изучению состояния системы гемостаза на фоне приема апиксабана при тяжелой печеночной недостаточности и активной патологии гепатобилиарной системы также не проводились, назначение препарата пациентам с данной патологией на сегодняшний день не рекомендовано. По-прежнему показан прием варфарина под контролем МНО при клапанной фибрилляции предсердий (ФП), под которой в последних рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) подразумевается ФП при выраженных митральных пороках (преимущественно при митральном стенозе) и протезированных клапанах сердца. Исследование RE-ALIGN было прекращено досрочно после набора 252 пациентов из-за высокой частоты тромбозов и геморрагических событий среди пациентов в группе дабигатрана: корректировка дозы или прекращение приема дабигатрана потребовались 52 из 162 пациентов (32%). Ишемический инсульт в группе дабигатрана, в отличие от группы, принимавшей варфарин, развился у 9 пациентов (5%); значительное кровотечение возникло у 7 (4%) и 2 (2%) больных соответственно.

Еще одну категорию пациентов, у которых препаратом выбора для антикоагулянтной терапии является варфарин, составляют пациенты с ФП, перенесшие острый коронарный синдром (ОКС) и/или нуждающиеся в чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ). Это связано с тем, что вопрос о применении НОАК в составе тройной антитромботической терапии остается открытым, поскольку единственным крупным исследованием НОАК, в котором клопидогрель не был противопоказан, было исследование RE-LY, однако его результаты не позволяют сделать окончательный вывод о безопасности данной комбинации. Возможность применения ривароксабана

в составе тройной антитромботической терапии также требует дальнейшего изучения: несмотря на доказанную эффективность ривароксабана в дозах 2,5–5 мг у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, данных по применению препарата в дозе 20 мг в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК) и клопидогрелем нет. В настоящее время продолжается подбор пациентов для рандомизированного клинического исследования по изучению эффективности и безопасности терапии АСК, клопидогрелем и пероральными антикоагулянтами в сравнении с более щадящими режимами антитромботической терапии после имплантации интракоронарных стентов (MUSICA-2). Возможно, результаты указанного исследования помогут окончательно определить приоритеты в данном вопросе.

Пока же переход пациентов на НОАК, если они постоянно принимают варфарин, а значение МНО у них находится в терапевтическом диапазоне, не рекомендуется.

Ввиду того, что некоторые НОАК необходимо принимать два раза в сутки, не рекомендуется переход с АВК для пациентов, в недостаточной степени соблюдающих режим лечения. Показано, что необходимость постоянного лабораторного контроля дисциплинирует таких пациентов и оптимизирует антикоагулянтную терапию.

Тяжелым осложнением любого вида антикоагулянтной терапии являются кровотечения. И хотя, по результатам проведенных исследований, средняя частота кровотечений на фоне приема НОАК и АВК существенно не различалась, опубликованный недавно метаанализ, включавший 71 684 пациентов из 4 исследований (III фаза) НОАК, показал, что желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) на фоне терапии НОАК встречаются на 25% чаще, чем на фоне приема варфарина.

Таблица. Индивидуализированный подход к выбору антикоагулянта

НОАК	АВК
Высокий риск внутримозговых кровотечений	Выраженная почечная недостаточность
Общий высокий риск кровотечений	Механические клапаны сердца
Трудности в стабилизации МНО	Необычная локализация тромба (пристеночный тромб, тромб в мозговых сосудах либо сосудах внутренних органов)
Необходимость частого использования антибиотиков	Повышенный риск ЖКК
Необходимость удобного приема без дополнительного контроля	Менструирующие женщины
	Ингибиторы и стимуляторы СYP3A4 и Р-гликопротеина
	Низкая приверженность к терапии на фоне приема НОАК
	Финансовые вопросы

В подтверждение этого факта в 2015 году были опубликованы результаты ретроспективного анализа, основанного на информации из базы данных Optum Labs Data Warehouse (США) о 219 027 пациентах, получавших антикоагулянтную терапию с 1 ноября 2010 года по 30 сентября 2013 года. Анализ по подгруппам выявил повышение риска развития ЖKK среди пациентов с ФП старше 75 лет, получавших дабигатран, по сравнению с группой варфарина (дабигатран: ОР 2,49; 95% ДИ 1,61-3,83; варфарин: ОР 1,62; 95% ДИ 1,02-2,58). Среди пациентов данной возрастной группы без ФП риск возникновения ЖKK при применении дабигатрана был сопоставим с таковым при назначении варфарина (дабигатран: ОР 1,56; 95% ДИ 0,42-5,80; варфарин: ОР 2,73; 95% ДИ 0,83-8,94).

Риск развития ЖKK на фоне приема ривароксабана увеличивался с возрастом вне зависимости от наличия ФП: у лиц с ФП относительный риск ЖKK при назначении ривароксабана составил 2,91 (95% ДИ 1,65-4,81); у пациентов без ФП старше 75 лет – 4,58 (95% ДИ 2,40-8,72). На основании полученных данных было принято решение о нецелесообразности назначения НОАК пациентам с высоким риском развития ЖKK.

Группой риска в отношении приема НОАК также являются женщины репродуктивного возраста: по данным субанализа исследования EINSTEIN, риск возникновения кровотечений на фоне приема ривароксабана в 2 раза превышал соответствующий показатель на фоне применения варфарина (ОР 2,12; 95% ДИ 0,57-1,89). Также в этой группе в среднем продолжительность меноррагий была на 1 день больше, хирургические вмешательства по поводу развившегося кровотечения потребовались в 25% случаев (на фоне приема варфарина только в 7%). Метаанализ, посвященный оценке гендерных различий эффективности и безопасности НОАК, показал, что относительный риск развития кровотечения у мужчин был на 30% ниже, чем у женщин.

Не следует назначать НОАК пациентам, принимающим мощные ингибиторы либо стимуляторы Р-гликопротеина или СYP3A4. Выведение ривароксабана осуществляется главным образом посредством метаболизма в печени, опосредованного ферментами системы цитохрома P450 (CYP3A4, CYP2J2), а также путем почечной экскреции неизмененного лекарственного вещества с использованием систем переносчиков Р-гликопротеина. Поэтому одновременное использование ривароксабана и мощных ингибиторов изофермента СYP3A4 и Р-гликопротеина (кетоконазола, ритонавира, кларитромицина, эритромицина, флуконазола) может привести к снижению почечного и печеночного клиренса ривароксабана и, таким образом, значительно увеличит его системное воздействие. Следует избегать одновременного применения ривароксабана с дронедароном в связи с ограниченностью клинических данных о совместном использовании.

Дабигатрана этексилат хотя и не метаболизируется изоферментами CYP450, но является субстратом для Р-гликопротеина, который в значительном количестве представлен в кишечнике и почках и принимает участие в переносе многих молекул через клеточные мембраны. Поэтому одновременное применение препаратов, ингибирующих проницаемость гликопротеиновых мембран (хинидин, кетоконазол, амиодарон и верапамил), может повышать АUC дабигатрана за счет уменьшения его реабсорбции в желудочно-кишечном тракте. При этом одновременное назначение индуктора проницаемости мембран – рифампицина может снижать АUC дабигатрана за счет повышения его реабсорбции в кишечнике.

В таблице представлен индивидуализированный подход к выбору антикоагулянта, сформированный с учетом представленных выше данных.



НОВИНИ МОЗ УКРАЇНИ



17 листопада за участю прем'єр-міністра Володимира Гройсмана відбувся Стратегічний міжвідомчий форум «Реформа медицини: фінансування, управління, первинна медична допомога»

У форумі взяли участь в.о. міністра охорони здоров'я України доктор Уляна Супрун, директор напрямку систем охорони здоров'я та громадського здоров'я Європейського регіонального офісу Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) Ганс Клюге, директор Світового банку у справах України, Білорусі та Молдови Сату Кахконен, директор Швейцарського бюро співробітництва в Україні Хольгер Тауш; голова місії USAID в Україні Сюзан Косінскі Фрітц, голова представництва ЮНІСЕФ в Україні Джованна Барберіс, регіональний менеджер Глобального фонду у Східній Європі та Центральній Азії Ніколя Канто, представники центральних органів виконавчої влади, місцевих органів України.

Учасники заходу обговорили план реформ у сфері охорони здоров'я, зокрема створення єдиного національного замовника медичних послуг, запровадження нових механізмів фінансування медичної допомоги, реформи первинної допомоги, узгодження реформи охорони здоров'я та процесів децентралізації.

Уряд уже зробив перші кроки в рамках реформування системи медицини та встановив систему референтного ціноутворення на ліки від серцево-судинних захворювань, цукрового діабету II типу та бронхіальної астми. «З 1 січня ми бачитимемо процес зниження цін на ліки», – підкреслив прем'єр-міністр під час засідання уряду 9 листопада.

Окрім того, хворі на гіпертонію, цукровий діабет II типу та астму отримують державну підтримку на компенсацію вартості ліків для свого лікування. На відшкодування вартості ліків при амбулаторному лікуванні цих захворювань – реімбурсацію ліків – у проекті Держбюджету на 2017 рік закладено півмільярда гривень.

Також один із важливих напрямів реформування охорони здоров'я – це запровадження державного медичного страхування. За 25 років незалежності України розроблено 21 законопроект про страхову медицину, проте жоден із них не був прийнятий. Сьогодні уряд працює над системою медичного страхування, й наступного року розпочнеться поступовий перехід з принципу фінансування лікарняних ліжок на фінансування медичних послуг. Цей процес розрахований на три роки – до 2020-го.

Серед основних положень нової моделі страхування медицини – створення Національної служби здоров'я, пакет гарантовано оплачених послуг і відмова від прив'язки пацієнта до місця проживання.

Переведення системи охорони здоров'я на страхову модель розпочнеться із запуску сімейної медицини європейського зразка на базі наявної первинної ланки системи охорони здоров'я (поліклініки, амбулаторії, центри первинної медико-санітарної допомоги – ЦПМСД). При цьому сімейний лікар повинен забезпечувати всю первинну діагностику. Ключова функція сімейного лікаря – підтримувати здоров'я своїх пацієнтів.

Кожен українець, незалежно від місця проживання та достатку, матиме доступ до сімейного лікаря. Він зможе укласти договір із будь-яким сімейним лікарем, терапевтом або педіатром. Якщо ж лікар не влаштує пацієнта, його можна буде легко змінити, розірвавши з ним договір. Сімейний лікар може працювати як у державній поліклініці, амбулаторії, так і займатися приватною практикою. Кошти за кожного пацієнта перераховуватимуть медичній установі, де працює лікар. Кількість пацієнтів, з якими може укласти контракт один лікар, становитиме 2 тисячі осіб на рік.

Для українців безкоштовними будуть послуги раннього виявлення та діагностики хвороб, лікування та направлення до спеціаліста. На наступний рік у проекті Держбюджету закладено 62 мільярди гривень на охорону здоров'я. Нацслужба оплачуватиме гарантований безкоштовний пакет медпослуг, які надаватимуть сімейні лікарі та інші заклади первинної медичної допомоги – поліклініки й амбулаторії вже з другого півріччя 2017 року.

У 2017 році також планується запустити підготовку до реформування госпітальної ланки системи охорони здоров'я, розширення автономії медичних закладів, їх переведення на глобальний бюджет та оплату за результат, спрощення доступу до фінансування та інвестицій.

Ключове завдання Міністерства охорони здоров'я в умовах децентралізації – створити максимум можливостей на місцях, де відбуватимуться зміни, які побачать українці. Саме тому реалізація реформи залежатиме від якості роботи місцевої влади.

В.о. міністра охорони здоров'я України доктор Уляна Супрун звернула увагу на те, що метою змін фінансування охорони здоров'я є насамперед зміна стосунків: «Ми переходимо на модель, де здоров'я кожного громадянина застраховано, а лікар чи лікарня отримують адресний дохід за роботу з конкретним пацієнтом».

Уляна Супрун окреслила три задачі на наступний рік у рамках розгортання Національної служби здоров'я: розгортання IT-системи й планування роботи з регіонами, реєстрація лікарів у системі та заохочення пацієнтів до переходу на роботу зі своїми конкретними лікарями, нова система виплат і навчання лікарів.

Механізм відшкодування коштів за ліки спрямовано на пацієнтів із гіпертонічною хворобою, цукровим діабетом II типу та астмою

У проект Державного бюджету на наступний рік уряд заклав фінансування механізму повернення коштів за ліки – реімбурсацію. Програма почне діяти з 1 січня 2017 року, на неї передбачено 500 мільйонів гривень.

Як зауважив прем'єр-міністр Володимир Гройсман, над впровадженням механізму реімбурсації працювали Міністерство охорони здоров'я, в.о. міністра охорони здоров'я доктор Уляна Супрун та Кабінет Міністрів України.

Також у проекті бюджету передбачено 150 мільйонів гривень на стимулювання створення центрів серцево-судинної хірургії по всій території України. Прем'єр-міністр наголосив на необхідності придбання ангиографічного обладнання, яке дає можливість перевіряти судини серця, вчасно діагностувати та лікувати тяжкі хвороби серця.

«Наше завдання нині – по всіх територіях дати можливість доступу до такої процедури. Це означатиме, що українці будуть живі й здорові, з Божою допомогою й працею лікарів», – зазначив прем'єр-міністр.

У Міністерстві охорони здоров'я України планують на базі Республіканської клінічної лікарні відпрацювати методологію та модель надання реабілітаційних послуг, які відповідатимуть міжнародним стандартам

«На нараді з в.о. міністра [охорони здоров'я] доктором Уляною Супрун вирішили розпочати проект на базі закладу, який має вільний ресурс і підпорядкований МОЗ. Це дасть змогу виграти в часі, завантажити наявну лікувальну мережу й на конкретному пілоті побачити переваги й ризики», – зазначила Оксана Сивак, заступник міністра охорони здоров'я з питань європейської інтеграції.

Заклад обрали після моніторингового відвідування лікарні Оксаною Сивак. Під час візиту з'ясувалося, що наявний ресурс використовують не на повну. Заклад завантажено на 60%.

Вітчизняна система реабілітації потребує суттєвих змін. Із цим погоджуються спеціалісти, представники громадськості й споживачі послуг. У межах Республіканської клінічної лікарні МОЗ України затребувані послуги нейрореабілітації за кардіологічних захворювань, травм.

За словами Оксани Сивак, впровадження такого проекту актуальне й нині, коли кількість пацієнтів, які потребують реабілітації, збільшилася через події на Сході України.

Експерти ВООЗ, які здійснювали комплексну оцінку системи реабілітації в Україні, дійшли висновку, що в Україні надаються певні реабілітаційні послуги, проте немає загальної системи реабілітаційних послуг у закладах охорони здоров'я, передусім надання інтенсивної реабілітаційної допомоги на гострому та підгострому етапах. Наявне законодавство та суспільні уявлення про реабілітацію не відповідають сучасним світовим принципам. Надання допоміжних засобів відокремлене від пов'язаних зі здоров'ям реабілітаційних послуг, що призводить до недостатніх результатів і марнування ресурсів.

У МОЗ України заручилися підтримкою міжнародних партнерів, які вже впроваджували подібні проекти в інших країнах.

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

ЕЛІКВІС® поєднує обидві переваги

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

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

Література:

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

ЕЛІКВІС (апіксабан) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 таблеток по 2,5 мг, у блистері, по 2 блистери або по 5 мг по 6 блистерів у паці з картоном.

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

Персоналіфікація антикоагулянтної терапії: що можна пропонувати «сложным» пацієнтам?

По матеріалам XVII Національного конгресса кардіологів України (21-23 вересня, г. Київ)

Пероральна антикоагулянтна терапія є обов'язковою частиною стратегії лікування пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП) і направлена на запобігання кардіоемболічним інсультам і другим системним тромбоемболіям. Нові оральні антикоагулянти (НОАК) продемонстрували неоспоримі переваги над антагоністами вітаміну К (АВК) в контрольованих дослідженнях. Однак успіх терапії в рутинній практиці залежить від дотримання принципів раціонального вибору і застосування НОАК з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнтів.

Сопредседатель Ассоциации аритмологов Украины, руководитель отдела нарушений ритма и проводимости сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Олег Сергеевич Сычев рассмотрел такие аспекты выбора антикоагулянтной терапии, как возраст и нарушение функции почек. По данным международных обсервационных исследований и регистров, в популяции лиц с ФП преобладают пожилые пациенты. У них не только больше сопутствующих заболеваний, предрасполагающих к тромбозам, но и выше риск развития кровотечений по сравнению с пациентами более молодого возраста. Увеличение риска кровотечений происходит не в последнюю очередь из-за возрастных изменений органов

и систем, влияющих на фармакокинетику препаратов. Для многих врачей именно пожилой возраст становится сдерживающим фактором при назначении оральных антикоагулянтов.

Вместе с тем во все клинические исследования НОАК были включены пациенты 70 лет и старше. И все изучавшиеся НОАК — дабигатран, ривароксабан, эдоксабан и апиксабан — обеспечивали меньшую частоту инсультов и кровотечений по сравнению с варфарином. При этом в старших возрастных подгруппах с наличием сопутствующих заболеваний наблюдались более высокая абсолютная частота инсультов и смертность.

Пациенты в возрасте ≥ 65 лет составляли около 70% выборки в исследованиях апиксана ARISTOTLE и AVERROES. В исследовании ARISTOTLE, кроме того, включили 13% пациентов старше 80 лет. В указанной подгруппе отмечалось на 19% меньше инсультов, на 34% меньше больших кровотечений и на 64% меньше внутримозговых кровоизлияний при лечении апиксаном по сравнению с группой варфарина (S. Halvorsen et al., 2014). Эти данные продемонстрировали, что апиксан является эффективным и безопасным препаратом для профилактики инсульта при ФП у пациентов разных возрастных групп.

Следующий важный аспект персонализации антикоагулянтной терапии — нарушение функции почек. По данным европейских регистров, от 34 до 40% пациентов с ФП имеют расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) < 60 мл/мин (J. Kooiman et al., 2011; K.M. Jonsson et al., 2011).

Прогностическое значение этого фактора риска в реальной практике демонстрирует датский регистр пациентов с неклапанной ФП, который ведется с 1997 г. Согласно данным этого регистра хроническая болезнь почек (ХБП) I-III стадии у пациентов с ФП повышала риск инсульта и системной эмболии в 1,49 раза, а ХБП, требующая гемодиализа, — в 1,83 раза. Риск кровотечений повышался в 2,24 и 2,7 раза, а общая смертность — в 2,37 и 3,35 раза соответственно (J.B. Olesen et al., 2012).

Анализ результатов исследования ARISTOTLE в зависимости от рСКФ показал, что нарушение функции почек ассоциировалось с увеличенной частотой сердечно-сосудистых событий и кровотечений. По сравнению с варфарином терапия апиксаном способствовала уменьшению частоты инсультов, больших кровотечений и смертности независимо от значений СКФ и применявшихся методов ее определения (S.H. Hohnloser et al., 2012).

В вышеупомянутом субанализе в зависимости от возраста исследования ARISTOTLE (S. Halvorsen et al., 2014) результаты лечения в подгруппах пациентов ≥ 75 лет дополнительно анализировались для разных значений рСКФ. Анализ показал сохранение достоверных преимуществ апиксана перед варфарином вне зависимости от СКФ у больных пожилого возраста.

Кроме того, недавно были опубликованы результаты продолженного наблюдения участников исследования ARISTOTLE. У 93% пациентов (n=16 869) были проведены серийные измерения креатинина для оценки дальнейшего снижения функции почек и влияния терапии на этот процесс. Медиана наблюдения составила 1,8 года. Ухудшение функции почек, которое определялось как годовое снижение рСКФ $> 20\%$, наблюдалось быстрее у лиц пожилого возраста или с сопутствующими заболеваниями, такими как сердечная недостаточность, диабет или сосудистые заболевания. Ухудшение функции почек ассоциировалось с повышенным риском последующего инсульта или системной эмболии и обширного кровотечения. Лечение апиксаном в сравнении с варфарином

не оказывало влияния на функцию почек. Преимущества в эффективности и безопасности апиксана в сравнении с варфарином сохранялись среди пациентов с нормальной, сниженной и ухудшающейся функцией почек (Z. Hijazi, S.H. Hohnloser et al., 2016).

В ходе исследований III фазы НОАК при ФП изучалась коррекция дозы для пациентов с нарушенной функцией почек и другими факторами, увеличивающими риски кровотечений. На основании результатов исследования ARISTOTLE рекомендована доза апиксана 2,5 мг 2 раза в сутки, при клиренсе креатинина 15–49 мл/мин или если присутствуют два из трех критериев: креатинин плазмы $\geq 1,5$ мг/дл (≥ 133 мкмоль/л), возраст пациента ≥ 80 лет или масса тела ≤ 60 кг. Эти критерии легко запомнить как правило ABC: Age, Body mass, Creatinine. Во всех остальных случаях доза апиксана для пациентов с ФП должна составлять 5 мг 2 раза в сутки. При клиренсе креатинина < 15 мл/мин апиксан не назначается.

В новых рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ФП (P. Kirchhof et al., 2016) определение уровня креатинина плазмы или клиренса креатинина рекомендовано всем пациентам с ФП для выявления заболевания почек и коррекции дозирования препаратов (класс рекомендации I, уровень доказательности A).

У всех пациентов, которые принимают оральные антикоагулянты, следует как минимум ежегодно оценивать функцию почек для определения ХБП (класс рекомендации IIa, уровень доказательности C).

Европейская ассоциация сердечного ритма в 2015 г. выпустила рекомендации по применению оральных антикоагулянтов у пациентов с неклапанной ФП, в которых указано, что наблюдение за параметрами антикоагуляции на фоне приема НОАК не требуется. Рекомендуются следующие повторные обследования при длительном приеме НОАК:

- ежегодно проверять уровень гемоглобина, функцию почек и печени;
- у пациента > 75 -80 лет или у ослабленного пациента функцию почек контролировать каждые 6 мес;
- при исходном клиренсе креатинина ≤ 60 мл/мин интервал повторной проверки в месяцах рассчитывать по формуле: $CrCl/10$.

Ведущий научный сотрудник отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук Олег Игоревич Иркин обратил внимание слушателей на недостаточную приверженность пациентов



к терапии оральными антикоагулянтами. Эта проблема впервые стала очевидной, когда золотым стандартом профилактики инсульта у пациентов с ФП были АВК. Международный регистр GARFIELD, а также другие проспективные обсервационные исследования, отражающие реальную практику лечения впервые диагностированной неклапанной ФП, показывают, что 38% пациентов с показаниями к назначению АВК не начинают антикоагулянтную терапию (A.K. Kakkar et al., 2013), 36% пропускают прием $> 20\%$ своих доз, а 4% принимают $> 10\%$ дополнительных доз (S.E. Kimmel et al., 2007).

Нарушения врачебных назначений могут быть различными. Например, пациент забывает прием лекарства на ночь или устраивает себе «лекарственные каникулы», надолго прекращая лечение. Необходимое терапевтическое воздействие не достигается, и это создает у врача впечатление, что препарат «не работает». В результате врачи неохотно назначают варфарин даже пациентам с высоким риском развития инсульта. По данным проспективного регистра, 43–61% пациентов с ФП, уже перенесших инсульты, вообще не принимали антикоагулянты, и только 10–15% из тех, кто получал варфарин, находились в терапевтическом диапазоне международного нормированного отношения 2,0–3,0 (D.J. Gladstone et al., 2009).

НОАК преодолели многие из недостатков АВК, однако соблюдение режима терапии НОАК также может быть неоптимальным из-за того, что не требуется регулярный мониторинг свертываемости крови и пациенты надолго ускользают из-под наблюдения врача. В связи с этим возникает закономерный вопрос: насколько опасен пропуск дозы или прием лишних доз НОАК? В предгистрационных исследованиях было показано, что стабильность

антикоагулянтного эффекта зависит не только от биодоступности и путей выведения препарата, но и от режима приема. Обычно режим приема препарата один раз в сутки преподносится как лучший в плане обеспечения приверженности к терапии. Однако в ходе исследований II фазы апиксана было установлено, что режим приема данного препарата дважды в сутки является предпочтительным, так как «прощает» больше пропусков дозы апиксана, чем однократный. Исходя из параметров фармакокинетики апиксана (период полувыведения 12 ч и время достижения максимальной концентрации в плазме крови 3 ч), двукратный режим приема обеспечивает устойчивость терапевтического эффекта при пропусках дозы или приеме лишней дозы (рис. 1, 2). На практике это означает, что если пациент принимает одну лишнюю дозу апиксана, то концентрация препарата в крови не достигает опасного уровня и нет риска получить кровотечение, а одна пропущенная доза не увеличивает риск развития инсульта.

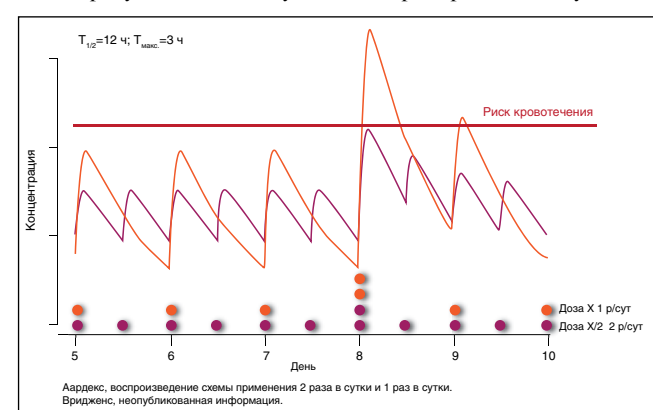


Рис. 1. Последствия приема лишней дозы апиксана в режиме два раза в сутки по сравнению с режимом один раз в сутки

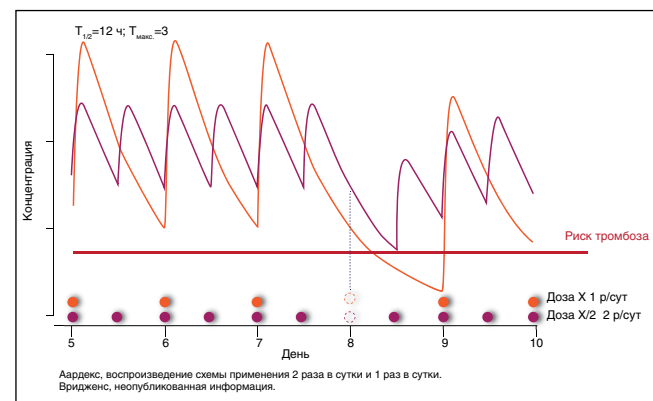


Рис. 2. Последствия пропуска одной дозы апиксана в режиме два раза в сутки по сравнению с режимом один раз в сутки

В связи с актуальностью проблемы низкой приверженности начато исследование AEGEAN по оценке эффективности образовательного и методологического сопровождения для соблюдения режима применения апиксана (Эликвис) пациентами с ФП. В исследование включили более 1000 пациентов из восьми европейских стран. В ходе первого этапа исследования приверженность к терапии сравнивали через 24 нед в группе обычного ведения пациентов и в группе, где применяли различные способы напоминания и контроля: памятки пациента, оповещение с помощью SMS-сообщений о необходимости принять очередную дозу, посредством приложений для смартфонов или специальных брелков.

Первая часть этого исследования продемонстрировала высокий уровень приверженности к терапии (88%) в первые 6 мес приема Эликвиса два раза в сутки. Дополнительные преимущества активного сопровождения с целью улучшения приверженности к терапии не подтвердились. Долгосрочная приверженность к терапии, а также значение образовательной программы за 6 мес будут дополнительно оценены во второй части исследования.

Таким образом, у пациентов с недостаточной приверженностью к терапии режим приема одного и того же НОАК дважды в сутки может обеспечивать более устойчивую фармакокинетику и, соответственно, более постоянный профилактический эффект по сравнению с дозированием один раз в сутки, что доказано, в частности, для апиксана.

Апиксан (Эликвис) является единственным НОАК, который изучается в продолжающемся проспективном исследовании, посвященном оценке влияния непрерывного обучения пациентов на приверженность к терапии.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

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

Список литературы находится в редакции.

WUKAPI0316029

Венозный тромбозмблизм как междисциплинарная проблема:

6 октября на базе ГУ «Институт сердца МЗ Украины» (г. Киев) состоялась научно-практическая конференция «Венозный тромбозмблизм – инновационные подходы к диагностике и лечению». Представители ведущих научных школ и клинических центров – кардиологи, кардиохирурги, сосудистые хирурги, специалисты функциональной диагностики – обсуждали роль диагностических методов, возможности и перспективы инвазивного и медикаментозного лечения тромбозмболии легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоза глубоких вен (ТГВ).

Член-корреспондент НАМН Украины, генеральный директор ГУ «Институт сердца МЗ Украины», заведующий кафедрой кардиохирургии, рентгенэндоваскулярных и экстракорпоральных технологий НМАПО им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Борис Михайлович Тодуров представил точку зрения кардиохирурга на диагностику и лечение ТЭЛА. Актуальность этой патологии в терапевтической и хирургической практике определяется сложностью прижизненной диагностики и высокой летальностью, достигающей 30%. Опыт консервативного и хирургического лечения ТЭЛА в Институте сердца – один из наибольших в Европе. Ежегодно здесь оперируются около 100 пациентов с массивной и субмассивной ТЭЛА. Источником эмболов, приводящих к окклюзии ветвей легочной артерии (ЛА), являются тромбы, образовавшиеся, как правило, в венозном русле нижних конечностей и малого таза. При этом примерно 80% случаев ТГВ клинически никак себя не проявляют. Поэтому массивная ТЭЛА с окклюзией крупных ветвей ЛА и жизнеугрожающими нарушениями гемодинамики почти всегда развивается неожиданно. Если же происходит окклюзия мелких ветвей ЛА, то она часто остается нераспознанной. Примерно у 50% пациентов с проксимальным ТГВ наблюдается бессимптомная ТЭЛА.

По словам профессора Б.М. Тодурова, практически у половины пациентов с ТЭЛА, которые поступали в Институт сердца, были диагностированы доброкачественные и злокачественные опухоли. Любое новообразование ассоциируется с состоянием гиперкоагуляции, что способствует развитию тромбоза и эмболии.

Характерными проявлениями массивной ТЭЛА являются тахикардия, одышка с цианозом и снижение насыщения периферической крови кислородом, которые появляются внезапно. Гораздо труднее диагностировать ТЭЛА без острой декомпенсации гемодинамики. Симптомы, жалобы и ЭКГ-признаки (перегрузка правых отделов сердца) носят неспецифический характер. При осмотре и сборе анамнеза можно выявить следующие наиболее значимые факторы риска: недавно перенесенные ортопедические операции на нижних конечностях и вмешательства на органах малого таза или их воспалительные заболевания; избыточный вес; длительную иммобилизацию; прием оральных контрацептивов.

Ценный метод на втором шаге диагностического алгоритма – эхокардиография (ЭхоКГ), которая помогает обнаружить увеличение давления в правом желудочке (ПЖ) и ЛА, недостаточность трехстворчатого клапана. В случае обнаружения легочной гипертензии (давление в ЛА >30 мм рт. ст.) показаны дальнейшие обследования для подтверждения ТЭЛА – компьютерная томография (КТ) с контрастированием ЛА или катетерная ангиопульмонография. К недостаткам КТ докладчик отнес невозможность визуализировать мелкие

ветви ЛА и измерить давление в ЛА. Катетерная ангиография позволяет увидеть артериальное русло легких до капилляров, ввести зонд для измерения давления в ЛА и в рамках одной процедуры выполнить постановку кава-фильтра для профилактики повторных тромбозмболий. Таким образом, при сопоставимых рентгеновской нагрузке, количестве вводимого контраста и стоимости ангиография является предпочтительным методом верификации диагноза ТЭЛА.

Одновременно с верификацией ТЭЛА показано ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей, которое помогает выявить флотирующие венозные тромбы – источник продолжающейся угрозы эмболизации. При наличии таких тромбов профессор Б.М. Тодуров рекомендует рассмотреть возможность установки кава-фильтра. По данным Института сердца, на 1000 процедур наблюдались два случая дислокации фильтра с одним летальным исходом. Между тем у 20-25% пациентов, которым не был поставлен кава-фильтр, в течение года возникали рецидивы ТЭЛА, в половине случаев – фатальные. При 10% риске смерти от рецидива тромбозмболии профессор Б.М. Тодуров считает процедурный риск постановки кава-фильтра 0,1-0,2% приемлемым.

При остро возникшей массивной или субмассивной ТЭЛА наиболее эффективным методом лечения является тромболитическая терапия (ТЛТ). Хирургическое лечение – тромбэндартерэктомия – показано при ТЭЛА, существующей более 20 суток, а также в случае наличия противопоказаний к ТЛТ. К таковым относятся возраст старше 70 лет, подозрение на расслоение аорты, острый перикардит, разрыв аневризмы, предшествующий ишемический или геморрагический инсульт, ранний послеоперационный период (нестабильность гемостаза), любые другие активные кровотечения. Что касается сроков фармакологического лизиса тромба ЛА, то докладчик привел примеры успешных ТЛТ до 4 нед после первого эпизода тромбозмболии. В этот период тромбы еще не организованы и хорошо поддаются фибринолизису.

Если первый эпизод ТЭЛА упущен и ТЛТ не проводилась, может развиваться хроническая легочная гипертензия с низким насыщением крови кислородом, венозным стазом, недостаточностью трехстворчатого клапана и значительно сниженным качеством жизни. Таким больным профессор Б.М. Тодуров рекомендует тромбэндартерэктомию. Это сложное и длительное вмешательство, так как крупные организованные тромбы трудно отделить от тонких стенок ЛА. Перфорация ЛА на фоне искусственного кровообращения и гепаринизации вызывает неконтролируемое легочное кровотечение. Вместе с тем эффективность таких операций достаточно высокая: давление в ЛА снижается примерно в 2 раза, что значительно улучшает прогноз и качество жизни пациентов.

Докладчик отметил, что венозные тромбы не всегда попадают в ЛА, в некоторых случаях они застревают в хордах ПЖ. Поскольку длина тромбов может составлять десятки сантиметров, такой тромб иногда флотирует в ЛА. Это не является противопоказанием к проведению ТЛТ. Клинический опыт показывает, что тромболитик успешно растворяет такие тромбы. При этом не наблюдалось ни одного случая фатальной ТЭЛА вследствие фрагментации тромбов ПЖ.

Выполнение тромбэндартерэктомии из ЛА при хронической ТЭЛА с высокой легочной гипертензией должно сопровождаться пластикой трехстворчатого клапана, поскольку недостаточность клапана не только снижает качество жизни пациента, но и способствует венозному стазу и создает условия для дальнейшего тромбообразования. В Институте сердца накоплен большой опыт пластики клапана на опорном кольце – по методике De-Vega или «клеверной» методике (со сшиванием внутренних краев створок).

Заведующий отделением эндоваскулярной хирургии и ангиографии ГУ «Институт сердца МЗ Украины» Андрей Валерьевич Хохлов продолжил тему диагностики ТЭЛА.

Своевременная диагностика ТЭЛА остается сложной задачей даже в век инструментальных исследований высокого разрешения. Все начинается с интерпретации симптомов, которые всегда неспецифичны. Даже такой характерный симптом, как одышка, не обязательно вызван тромбозмболией. Тем не менее анализ совокупности клинических признаков и результатов обследования позволяет подтвердить диагноз с высокой достоверностью.

Главную роль в диагностическом процессе играют визуализирующие методы



Б.М. Тодуров



А.В. Хохлов



Дж. Андерсон

исследования. ЭхоКГ – доступный и быстрый неинвазивный метод, позволяющий оценить функцию желудочков сердца, визуализировать мобильные тромбы в правых отделах сердца и в стволе ЛА, оценить вероятность наличия и степень легочной гипертензии. Чреспищеводная ЭхоКГ дает возможность обнаруживать тромбы в основных ветвях ЛА.

Рентгенография органов грудной клетки с целью исключения ТЭЛА не специфична и малочувствительна. Описаны такие рентгенологические признаки, как симптом Вестермарка (расширение ветвей ЛА до уровня эмболии и коллапс легочной паренхимы дистальнее места эмболии) и горб Хемптона (треугольный или округлый околоплевральный инфильтрат, обращенный вершечкой к воротам легких), однако в 15-20% случаев на рентгеновском снимке при ТЭЛА не обнаруживается изменений.

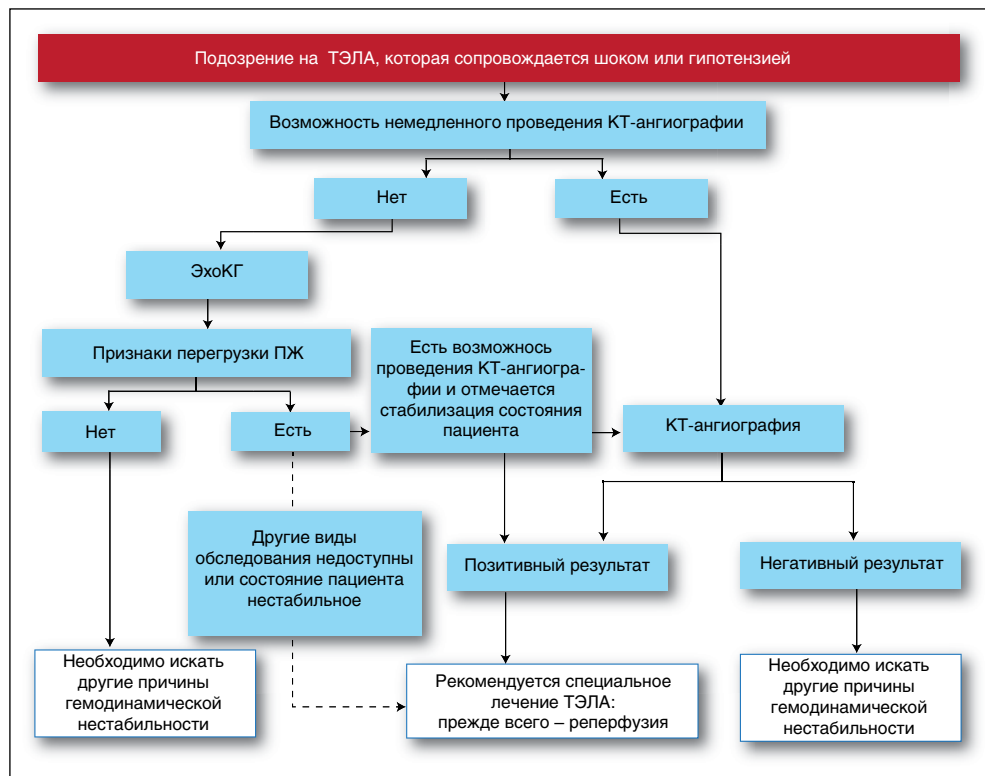


Рис. 1. Алгоритм обследования пациентов с подозрением на ТЭЛА высокого риска, которые находятся в состоянии шока или гипотензии

современные возможности диагностики, профилактики и лечения



Л.М. Чернуха



Я.М. Лутай



О.И. Жаринов

КТ-ангиографии (2–6 мЗв). Сцинтиграфия подходит как альтернативный метод визуализации для исключения ТЭЛА в сомнительных случаях (при низкой клинической вероятности и нейтральных результатах предшествующих исследований), а также у беременных, пациентов с анафилактическими реакциями на контрастные вещества, тяжелой почечной недостаточностью, миеломной болезнью. К недостаткам метода следует отнести высокий процент ложноположительных результатов, обусловленных пневмонией, наличием жидкости, особенно у пожилых пациентов с сопутствующей патологией легких, а также высокую стоимость и ограниченную доступность.

Помимо диагностики ТЭЛА в алгоритме обследования пациента с подозрением на данное осложнение следует включить компрессионную ультрасонографию вен нижних конечностей, которая с чувствительностью 90% и специфичностью 95% позволяет диагностировать глубокий венозный тромбоз, послуживший источником эмболизации ЛА. При этом следует помнить, что около 1/3 пациентов не имеют признаков глубокого венозного тромбоза, поскольку тромб уже нет в месте его образования или он находится в венозных сплетениях малого таза. В связи с этим отрицательный результат исследования не исключает диагноз ТЭЛА.

В последние годы завоевывают популярность лабораторные тесты для диагностики ТЭЛА. Диагностическая чувствительность теста на D-димер методом иммуноферментного анализа (ELISA) достигает 95%. Следует отметить высокую негативную прогностическую значимость: отрицательный результат D-димера в совокупности с данными о невысокой клинической вероятности надежно исключает диагноз без необходимости дальнейших обследований примерно у 30% пациентов с подозрением на ТЭЛА. Вместе с тем позитивная прогностическая значимость низкая, поскольку D-димер может обнаруживаться не только при ТЭЛА, но и при ТГВ, онкопатологии, воспалении, кровотечениях, травмах, некрозе. У лиц с высокой клинической вероятностью ТЭЛА тест на D-димер не информативен.

В связи с недостаточной специфичностью симптомов и отдельных диагностических тестов для диагностики ТЭЛА разработаны прогностические системы и шкалы, учитывающие совокупность данных: шкала Уэллса — для оценки клинической вероятности наличия ТЭЛА, индекс Миллера — для оценки массивности тромбоэмболии при проведении ангиопульмонографии. Также на основании клинических данных определяется индекс тяжести ТЭЛА (PESI), который отражает риск смерти в первые 30 дней и служит критерием выбора дальнейшей тактики ведения пациента: антикоагулянтная терапия при низком прогностическом риске; интервенционное вмешательство или ТЛТ при PESI >85 баллов.

Надежным ориентиром для клиницистов служат алгоритмы обследования пациентов, предложенные экспертами Европейского общества кардиологов (ЕОК) в рекомендациях по легочным тромбоэмболиям (2014). В алгоритмах четко разделяются потоки пациентов с ТЭЛА, сопровождающейся шоком или гипотензией (рис. 1), и с подозреваемой ТЭЛА, которая не сопровождается этими явлениями (рис. 2).

В первом случае при явной клинике острой массивной ТЭЛА оценка клинической вероятности не актуальна, а первоочередным диагностическим шагом является КТ-ангиография. Если же такая возможность отсутствует, показана ЭхоКГ. По результатам этих исследований либо подтверждается диагноз ТЭЛА, либо продолжается поиск других возможных причин гемодинамической нестабильности. У стабильных пациентов с подозрением на ТЭЛА рекомендуется использовать алгоритм оценки клинической вероятности. При высокой вероятности наличия ТЭЛА показана КТ-ангиография. При низкой или умеренной вероятности вспомогательным методом может служить тест на D-димер. При его положительном результате для подтверждения диагноза рекомендуется проведение КТ-ангиографии.

Доцент кафедры функциональной диагностики НМАПО им. П.Л. Шупика, кандидат медицинских наук **Лилия Александровна Ткаченко** подробно осветила вопросы диагностики и лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ). Согласно определению ЕОК-2013 ХТЭЛГ — это инвалидизирующее заболевание, причиной которого является хроническая обструкция основных ЛА (хроническая ТЭЛА). В 2015 г. эксперты ЕОК несколько изменили определение, сделав акцент на ремоделировании ЛА в результате тромбоэмболии крупных ветвей.

В соответствии с современной классификацией легочной гипертензии (ЛГ), предложенной в 2015 г. экспертами ЕОК и Европейского респираторного общества, ХТЭЛГ относится к 4-й клинической группе и составляет 1,5% всех случаев ЛГ. Намного чаще в клинической практике можно встретить ЛГ, ассоциированную с заболеваниями левых отделов сердца (2-я клиническая группа, до 80% случаев ЛГ).

Эпидемиологических данных по ХТЭЛГ собрано мало, в разных регистрах частота развития ХТЭЛГ в течение первых двух лет после перенесенной ТЭЛА

составляет от 0,1 до 9,1%, в среднем около 1% (С. Keaton, 2003). Отечественная статистика отсутствует, расчетный показатель — 200–300 новых случаев ХТЭЛГ в год. ХТЭЛГ является одной из прогностически неблагоприятных форм ЛГ: пятилетняя выживаемость пациентов сопоставима с таковой при раке легких и желудка и обратно пропорциональна систолическому давлению в ЛА. При давлении >30 мм рт. ст. пятилетний барьер преодолевают меньше половины больных, а при САД в ЛА >50 мм рт. ст. — меньше 10%.

В настоящее время ХТЭЛГ рассматривается не просто как повышение давления в ЛА, вызванное длительным тромбозом сосудистого русла легких, а как заболевание со сложным патогенезом, в котором участвуют сопутствующие и взаимодействующие между собой факторы — эндотелиальная дисфункция, нарушения свертываемости крови, организация тромбов. Одним из патогенетических механизмов ХТЭЛГ также является ремоделирование неокклюзированных легочных сосудов (воспаление, пролиферация, фиброз, вазоконстрикция), приводящее к дальнейшему повышению общего сосудистого сопротивления. Поскольку ХТЭЛГ развивается только у 1% пациентов после эпизода ТЭЛА, а у 2/3 пациентов с этим диагнозом не было в анамнезе ни ТЭЛА, ни ТГВ, исследователи по-прежнему озадачены вопросом, какие из перечисленных факторов являются пусковыми в механизме развития данного состояния.

Симптомы ХТЭЛГ неспецифичны, характерны для заболеваний сердца и легких, похожи на симптомы ТЭЛА. Рутинный скрининг после перенесенной ТЭЛА не рекомендуется в связи с низкой частотой выявления ХТЭЛГ у бессимптомных пациентов. Тем не менее существуют клинические критерии, которые позволяют установить диагноз ХТЭЛГ:

- симптоматика легочной гипертензии (неспецифична и может не проявляться длительное время);
- среднее артериальное давление в ЛА ≥ 25 мм рт. ст., давление заклинивания < 15 мм рт. ст.;
- хронические организованные тромбы/эмболы в системе ЛА;
- диагноз ХТЭЛГ может быть установлен как минимум через 3 мес проведения адекватной антикоагулянтной терапии, назначенной после эпизода ТЭЛА.

В предложенном диагностическом алгоритме ЕОК рекомендованы три основных метода — ЭхоКГ, ВПС легких и КТ-ангиография в сочетании с КТ органов грудной клетки. ЭхоКГ — скрининговое исследование, которое следует выполнять у всех пациентов с подозрением на ХТЭЛГ для оценки вероятности наличия ЛГ и признаков перегрузки правых отделов сердца.

ВПС рекомендуется пациентам с ЛГ неизвестной этиологии для исключения ХТЭЛГ по отсутствию дефекта перфузии, однако данный метод не дает представления о локализации и анатомических особенностях окклюзий ЛА. КТ с контрастированием ЛА остается основным методом подтверждения диагноза ХТЭЛГ, а также дифференциальной диагностики с заболеваниями легких и органов средостения. Для уточнения локализации тромбов и особенностей окклюзии ЛА можно выполнять катетерную ангиопульмонографию.

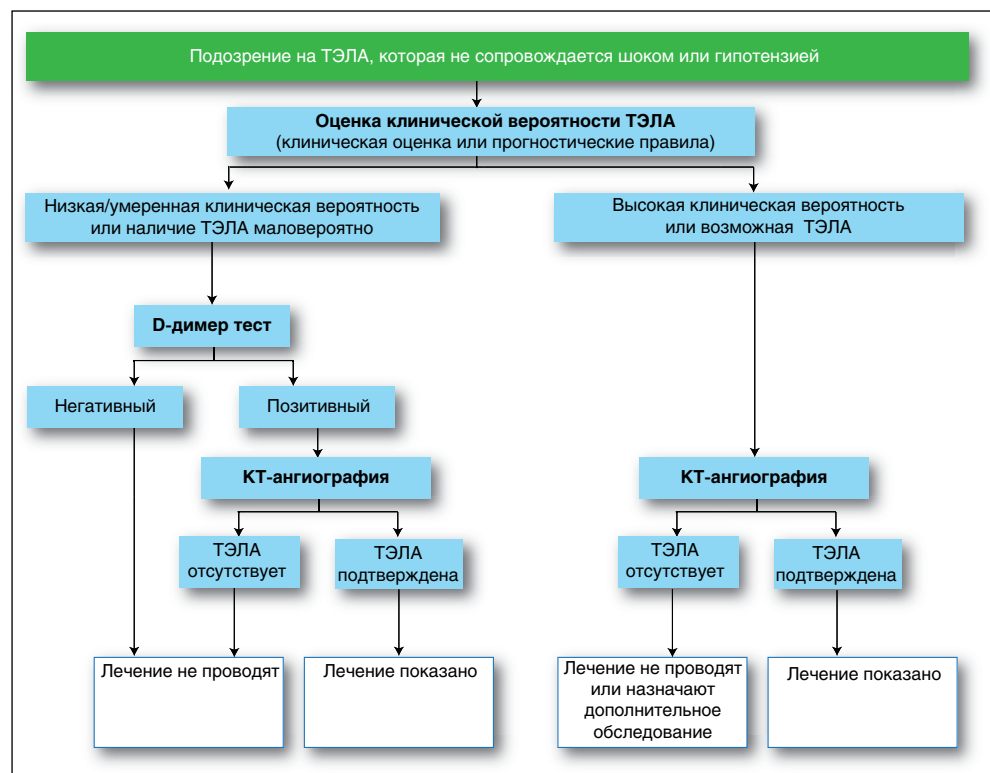


Рис. 2. Алгоритм обследования пациентов с подозрением на ТЭЛА невысокого риска

Продолжение на стр. 40.

Что может ингибитор АПФ, кроме снижения артериального давления?

Место низкодозовых комбинаций периндоприла в кардиологии

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), как и другие антигипертензивные препараты, снижают артериальное давление (АД) дозозависимо. Периндоприл – не исключение: дозы 2, 4 и 8 мг/сут обеспечивают пропорциональное снижение систолического и диастолического АД. Вместе с тем периндоприл – один из немногих ИАПФ с хорошо изученными и доказанными в клинических исследованиях органопротективными свойствами, проявляющимися независимо от дозы и степени снижения АД.

Блокада ключевого фермента ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая достигается при постоянном регулярном приеме периндоприла, замедляет процессы ремоделирования желудочков сердца и сосудов у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), сердечной недостаточностью (СН) (кардиопротекция и ангиопротекция), а также защищает гломерулярный аппарат почек при АГ и сахарном диабете (СД) (нефропротекция). Кроме того, доказана способность периндоприла в комбинации с индапамидом предотвращать острые нарушения мозгового кровообращения (церебропротекция). Крупнейшие исследовательские проекты, в которых были доказаны перечисленные эффекты периндоприла (в режиме монотерапии и в комбинациях), представлены на рисунке 1.

Преимущественные сферы применения органопротективных эффектов периндоприла согласно европейским рекомендациям по лечению наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний следующие:

– для редукции гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) при АГ, а также в составе комбинированной терапии у пациентов с сочетанием АГ и СД 2 типа (Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по лечению АГ, 2013);

– как дополнительный препарат для лечения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), в том числе после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), особенно если есть другие показания – АГ, СН, СД, хроническая болезнь почек (Рекомендации ЕОК по лечению ИБС, 2013);

– для предотвращения новых случаев или рецидивов фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с АГ и гипертрофией ЛЖ или СН со сниженной фракцией выброса ЛЖ (Рекомендации ЕОК по лечению ФП, 2016).

В первом случае у пациентов с коморбидностью АГ и СД играет важную роль нефропротективное действие ИАПФ, а комбинация бета-адреноблокаторов и диуретиков нежелательна из-за возможного ухудшения метаболических нарушений. Периндоприл считается

предпочтительным компонентом комбинации для стартовой или альтернативной терапии АГ у пациентов с СД, так как обеспечивает необходимую степень блокады РААС даже в низких дозах.

Наиболее убедительная доказательная база получена для комбинации периндоприла с индапамидом, которая стала одной из самых популярных в кардиологии. Индапамид оказывает сосудорасширяющее действие посредством стимуляции синтеза простаглицина в эндотелии и простаглицина Е₂ в почках, а периндоприл блокирует механизм повышения АД, обусловленный синтезом ангиотензина II (рис. 2). Сочетание синергичных механизмов действия позволяет уменьшить дозы каждого из компонентов и снизить вероятность побочных эффектов.

Пациенты с ИБС, СН, перенесшие ИМ, как правило, уже получают терапию бета-блокаторами и диуретиками, а присоединение периндоприла продиктовано необходимостью блокады РААС с целью дополнительной кардио- и ангиопротекции и предотвращения сердечно-сосудистых событий, что было доказано в таких исследованиях, как EUROPA и PERSUADE. При СН со сниженной фракцией выброса ЛЖ мощный гипотензивный эффект уже не актуален, а прогноз-улучшающее ингибирование РААС периндоприл обеспечивает в любой дозе.

В аспекте профилактики и лечения ФП также имеет значение не гипотензивный эффект периндоприла, а его влияние на субстрат аритмии посредством изменения внутрисердечной гемодинамики, обмена электролитов, ингибирования симпатического влияния и повышенной эктопической активности в миокарде. По данным метаанализа (M.P. Schneider et al., 2010), ИАПФ, назначенные пациентам с ФП после кардиоверсии, оказывают эффект вторичной профилактики – достоверно сокращают частоту рецидивов аритмии на 45%.

АГ, СД и дисфункция почек

Микроальбуминурия при СД является первым индикатором нарушения функции почек, независимым предиктором ранней смерти и указывает на необходимость тщательного контроля АД. Эффекты низкодозовой комбинации периндоприла с индапамидом в отношении альбуминурии у пациентов с СД и АГ изучены в рандомизированном плацебо-контролируемом международном многоцентровом исследовании PREMIER (C.E. Mogensen et al., 2003). Из 481 пациента (средний возраст – 59±9 лет) 77% до участия в исследовании

получали лечение АГ, но без достижения адекватного контроля, и имели исходно повышенное АД до 180/110 мм рт. ст., а также альбуминурию с экскрецией белка в пределах 20-500 мкг/мин. Участников распределили в группы терапии фиксированной комбинацией периндоприл + индапамид (начиная с доз 2 и 0,625 мг/сут соответственно) или эналаприлом (начиная с дозы 10 мг/сут). Через 12 нед, ориентируясь на цифры АД, дозы при необходимости повышали до 8/2,5 мг/сут для комбинации периндоприл + индапамид (максимальная доза) и до 40 мг/сут эналаприла в группе сравнения. В течение последующего года наблюдения 39% пациентов группы комбинированной терапии оставались на стартовой дозе (2/0,625 мг), 30% принимали комбинацию с дозировками 4/1,25 мг, остальные 31% участников получали максимальные 8/2,5 мг. Комбинированная терапия не только достоверно лучше снижала АД с достижением целевых цифр, но и уменьшала суточную экскрецию альбумина с мочой на 42% по сравнению с 27% в группе эналаприла. Превосходство комбинации периндоприл + индапамид в отношении альбуминурии сохранялось после введения поправок на среднее снижение АД, то есть ее нефропротективный эффект не зависел от контроля АГ.

Крупнейшим проектом по изучению клинической эффективности комбинации периндоприла с индапамидом в отношении профилактики микро- и макрососудистых осложнений СД стало исследование ADVANCE с участием более 11 тыс. пациентов. Эффекты фиксированной комбинации оценивались независимо от исходных уровней АД или применения других гипотензивных препаратов. Также проверялась гипотеза агрессивного контроля гликемии – до достижения целевого содержания гликозилированного гемоглобина ≤6,5% по сравнению со стандартной сахароснижающей терапией. Участников случайным образом распределяли в группы лечения комбинацией периндоприла с индапамидом, начиная с дозировки 2/0,625 мг с переходом на 4/1,25 мг с четвертого месяца, или плацебо в дополнение к ранее назначенной терапии.

За срок наблюдения, который составил в среднем 4,3 года, в основной группе было достигнуто дополнительное снижение АД в среднем на 5,6/2,2 мм рт. ст. по сравнению с группой плацебо. Относительный риск больших макро- или микрососудистых событий, включая сердечно-сосудистую смерть, нефатальный ИМ или инсульт, развитие или прогрессирование диабетических поражений сетчатки глаза или почек, достоверно снизился в группе дополнительной комбинированной терапии на 9% по сравнению с группой плацебо. Риск смерти

- | | |
|--|----------|
| 1. АГ у пациентов высокого риска + амлодипин | ASCOT |
| 2. АГ у лиц старше 80 лет + индапамид | HYVET |
| 3. АГ при СД 2 типа + индапамид | ADVANCE |
| 4. АГ при ИБС | EUROPA |
| 5. АГ после инсульта | PROGRESS |
| 6. Хроническая СН + индапамид | PER-CHF |

Sever P., et al. Lancet. 2005; 366: 895-906. HYVET Study Group. N Engl J Med. 2008; 358: 1887-1898. ADVANCE Collaborative Group. Lancet. 2007; 370: 829-840. EUROPA Investigators. Lancet. 2003; 362: 782-788. PROGRESS Collaborative Group. Lancet. 2001; 358: 1033-1041. PEP-CHF Investigators. Eur Heart J. 2006; 27: 2338-2345.

Рис. 1. Крупные клинические исследования, в которых изучены антигипертензивный и органопротекторный эффекты периндоприла и комбинаций на его основе

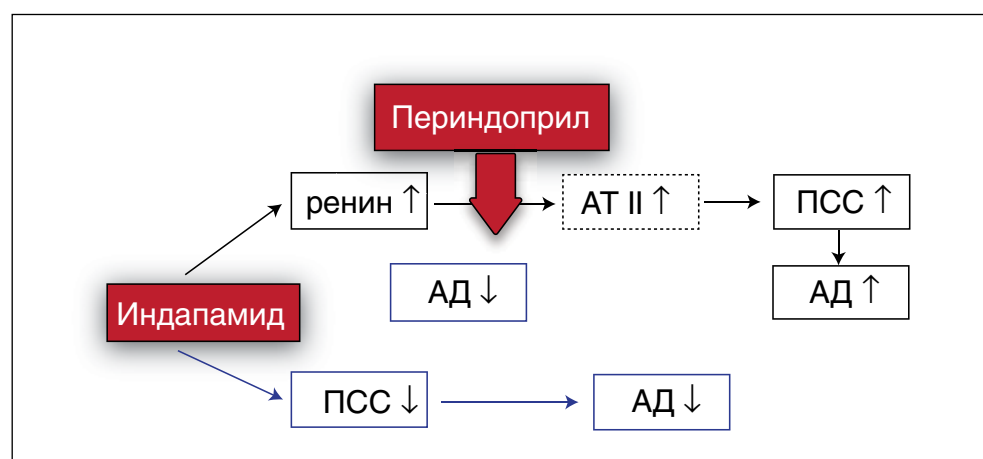


Рис. 2. Синергичные механизмы действия периндоприла и индапамида

Примечания. ПСС – периферическое сосудистое сопротивление; АТ II – ангиотензин II.

от сердечно-сосудистых причин снизился на 18%, а общая смертность — на 14% (отличия от группы плацебо достоверны).

Авторы исследования ADVANCE в своих выводах отметили, что применение фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом при сочетании АГ и СД спасает одну жизнь на 79 назначений, независимо от того какие еще гипотензивные препараты исходно принимали пациенты и с каким уровнем АД (A. Patel et al., 2007).

Результаты исследования ADVANCE надолго определили доминирующую концепцию прогноз-улучшающей антигипертензивной и гипогликемической терапии у пациентов с СД 2 типа. Дополнительные анализы данных популяции ADVANCE подтвердили, что благоприятное влияние терапии комбинацией периндоприл + индапамид на выживаемость пациентов и частоту нефатальных сердечно-сосудистых событий сохраняется в разных подгруппах: моложе 65 и старше 75 лет, независимо от общего сердечно-сосудистого риска, определяемого в соответствии с европейскими рекомендациями (по шкале SCORE), диабетического стажа, состояния когнитивных функций и других клинических характеристик. Более того, абсолютное снижение риска было даже более выраженным у пациентов с высокими оценками по SCORE, выраженной нефропатией и в подгруппе старшего возраста (J. Chalmers, H. Arima, 2010).

Защита от повторных инсультов

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании PROGRESS периндоприл в дозе 4 мг/сут назначали пациентам с перенесенным инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе, а при необходимости (по мнению лечащего врача) присоединяли индапамид для усиления гипотензивного эффекта. За 4 года наблюдения в группе активной терапии частота повторных инсультов была достоверно на 28% ниже, чем в группе плацебо. В настоящее время эффект профилактики инсульта доказан для всех гипотензивных средств и объясняется преимущественно достижением контроля АД. Однако стоит отметить, что в исследовании PROGRESS комбинация периндоприла и индапамида в одинаковой степени снижала риск повторных мозговых катастроф как у пациентов с исходно высокими цифрами АД, так и у лиц без гипертензии.

Согласно результатам исследования PROGRESS, назначая длительную терапию периндоприлом, можно предотвратить один инсульт на 14 пациентов и одно любое сердечно-сосудистое событие на 11 пациентов.

АГ у пациентов старше 75 лет

ЕОК в руководстве по диагностике и лечению АГ (2013) настоятельно рекомендует у старшей возрастной группы при исходном систолическом АД ≥ 160 мм рт. ст. снижать его не более чем до 150–140 мм рт. ст. Стратегии лечения АГ пациентов старшей возрастной группы изучались в исследовании HYVET (средний возраст участников — 83 года).

Назначались индапамид (1,5 мг) и периндоприл (2–4 мг) до достижения целевого АД ниже 150/80 мм рт. ст. Данная терапия в течение 4 лет снижала общую смертность на 30%, частоту фатальных и нефатальных инсультов — на 21%, инсультов, которые привели к смерти, — на 39%, частоту случаев развития СН — на 64%. Таким образом, еще одна клиническая ниша для использования низкодозовых комбинаций периндоприла и индапамида — это пациенты очень пожилого возраста, которым не показано резкое снижение АД.

Итак, согласно действующим рекомендациям и накопленной доказательной базе можно составить клинические профили пациентов, которым целесообразно назначать комбинацию периндоприл + индапамид 2/0,625 мг или 4/1,25 мг:

- неосложненная АГ, особенно у пациентов с заболеваниями почек в анамнезе или у близких родственников (для профилактики альбуминурии);
 - АГ у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе;
 - АГ с признаками гипертрофии ЛЖ (для замедления ремоделирования сердца под действием РААС, для профилактики мерцательной аритмии);
 - сочетание АГ и СД 2 типа, особенно при наличии микроальбуминурии, в любом возрасте, независимо от исходных цифр АД (в сочетании с адекватным контролем гликемии);
 - АГ у пациентов старше 75 лет.
- Ситуации, при которых периндоприл показан в составе комплексной терапии ИБС и СН:

- ИБС с плохо контролируемой АГ на фоне ранее назначенной терапии;
- ИБС с коморбидной хронической болезнью почек;
- ИБС и СД;
- СН ишемической этиологии со сниженной фракцией выброса ЛЖ (для замедления ремоделирования сердца под действием РААС, для профилактики мерцательной аритмии);
- рецидивирующая ФП — перед кардиоверсией и для удержания синусового ритма в сочетании с антиаритмическими препаратами.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

3-04-ПРЛ-РЕЦ-1116

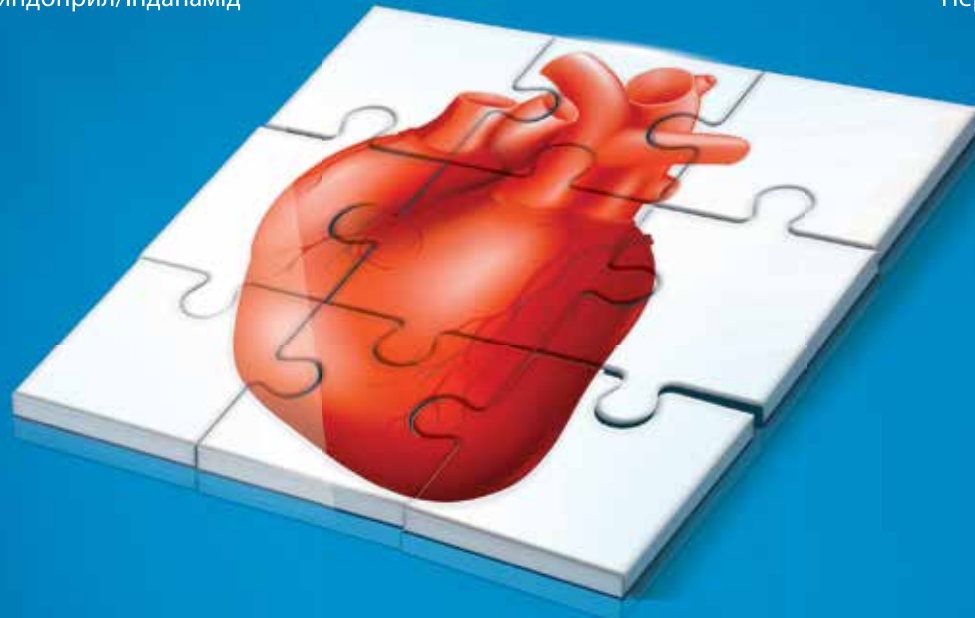


ПРИЛАМІД

Периндоприл/Индапамід

ПЕРИНДОПРИЛ САНДОЗ®

Периндоприл



ПРАВИЛЬНИЙ ВИБІР ДЛЯ ВАШОГО СЕРЦЯ



- ▲ Ефективна комбінація для старту терапії¹
- ▲ Достовірно знижує ризик повторних інсультів та інфарктів²
- ▲ Високий профіль безпеки³
- ▲ Економічно більш доступний⁴

Коротка інструкція для медичного застосування ПРИЛАМІД

Діючі речовини: 1 таблетка містить 2 мг периндоприлу терт-бутиламину, що еквівалентно 1,669 мг периндоприлу, та 0,625 мг індапаміду або 4 мг периндоприлу терт-бутиламину, що еквівалентно 3,338 мг периндоприлу, та 1,25 мг індапаміду. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Периндоприл та діуретики. Код АТХ С09В А04. **Клінічні характеристики.** Показання. Лікування есенціальної гіпертензії.

Коротка інструкція для медичного застосування ПЕРИНДОПРИЛ САНДОЗ®

Діюча речовина: 1 таблетка містить 2, 4 або 8 мг периндоприлу терт-бутиламину. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Інгібітори АПФ монокомпонентні. Периндоприл. Код АТХ С09А А04. **Показання.** Артеріальна гіпертензія. Серцева недостатність. Зниження ризику небажаних явищ з боку серця у пацієнтів зі стабільною ІХС, які мають в анамнезі інфаркт міокарда та/або ревааскуляризацію. Запобігання повторному інсульту у хворих з цереброваскулярними захворюваннями. Препарати мають протипоказання для медичного застосування та можуть викликати побічні реакції. Для ознайомлення див. повну інструкцію до медичного застосування препаратів. **Діти.** У дітей не застосовують. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р.п. № UA/14225/01/01, UA/14225/01/02, видане МОЗ України 20.03.2015 р., та № 14387/01/01, 14387/01/02 та 14387/01/03, видані МОЗ України 08.05.2015 р. терміном на 5 років. Коротка інструкція укладена відповідно до інструкції для медичного застосування.

¹Wing L.M., Blood Press 1998. ²Beckett N.S., N Engl J Med 2008. ³Kang S. Clin Ther. 2004. ⁴Pharmexplorer/Morion, Sep 2015.

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 1-02-ПРЛ-РЕЦ-0316

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

SANDOZ A Novartis
Division

Венозный тромбоэмболизм как междисциплинарная проблема:

Продолжение. Начало на стр. 36.

Точно оценить систолическое давление в ЛА, давление заклинивания и сосудистое сопротивление легочного русла позволяет только катетеризация правых отделов сердца, которую эксперты ЕОК рекомендуют выполнять у пациентов с ЛГ всех клинических групп. Для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями сердца и легких также могут потребоваться магнитно-резонансная ангиопульмонография, магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (ЛГ может быть связана с портальной гипертензией).

Возможности лечения ХТЭЛГ сводятся к нескольким опциям:

- пожизненная терапия оральными антикоагулянтами;
- установка кава-фильтра для предотвращения повторной эмболизации ЛА;
- специфическое медикаментозное лечение ЛГ;
- пульмональная эндартерэктомия, баллонная ангиопластика ЛА;
- трансплантация легких или комплекса сердце-легкие при исчерпании возможностей инвазивных и консервативных методов лечения.

Для специфической терапии ЛГ, в том числе у пациентов с ХТЭЛГ, применяются как традиционные классы препаратов (блокаторы кальциевых каналов (БМК), ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, аналоги простациклина), так и новые молекулы — антагонисты рецепторов эндотелина и стимулятор гуанилатциклазы риоцигуат. Однако из перечисленных препаратов в Украине кроме БМК доступны только ингибитор ФДЕ5 силденафил и единственный аналог простациклина — илопрост. Л.А. Ткаченко поделилась опытом применения илопроста в виде ингаляций по 6-9 раз в сутки при помощи небулайзера. Доза препарата 2,5-5 мкг вводится в течение 4-10 мин. Аналоги простациклина являются сильными вазодилататорами, а также обладают антиагрегантным, антипролиферативным эффектами, увеличивают сердечный выброс и уменьшают сосудистое сопротивление в легких. При длительном применении у пациентов с ЛГ они способствуют улучшению качества жизни и повышают толерантность к физическим нагрузкам.

Таким образом, ХТЭЛГ — это относительно редкая патология, которая

вызывает трудности при диагностике. Своевременное направление пациентов с подозрением на ХТЭЛГ в клинические центры для подтверждения диагноза и назначения специфической медикаментозной терапии улучшают прогноз и качество жизни больных.

Профессор кардиологии Джеффри Андерсон (Университет Юта, США) осветил практические аспекты применения новых оральных антикоагулянтов (НОАК) у пациентов с венозными тромбоэмболиями (ВТЭ).

В настоящее время существуют два показания для длительного приема НОАК — профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и предотвращение повторных ВТЭ у лиц, которые перенесли острый эпизод ТГВ или ТЭЛА.

Все НОАК показали эффективность в длительных контролируемых исследованиях у пациентов с ТГВ и ТЭЛА: дабигатран — в исследованиях RECOVER I и RECOVER II, эдоксабан — в исследовании Hokusai-VTE, ривароксабан — в исследованиях EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE, апиксабан — в исследовании AMPLIFY. Лечение с применением НОАК не уступало по эффективности традиционным схемам с низкомолекулярными гепаринами и антагонистами витамина К (АВК) при сопоставимом или меньшем риске больших кровотечений. Все НОАК признаны безопасной и удобной альтернативой варфарину, несмотря на то, что намного дороже.

В настоящее время одобрены следующие режимы пероральной антикоагулянтной терапии при ВТЭ:

- ривароксабан — 15 мг 2 раза/сут (21 день), затем 20 мг 1 раз/сут;
- апиксабан — 10 мг 2 раза/сут (7 дней), затем по 5 мг 2 раза/сут;
- дабигатран — 150 или 110 мг 2 раза/сут (в первые 5 дней — на фоне парентеральной антикоагулянтной терапии);
- эдоксабан — 60 мг/сут (в Украине не зарегистрирован).

При принятии решения о замене варфарина на один из НОАК переход следует выполнять по следующей схеме:

- для ривароксабана — прекратить прием варфарина и после достижения МНО<3,0 назначить первую дозу ривароксабана;



— для дабигатрана и апиксабана — прекратить прием варфарина и после достижения МНО <2,0 назначить первую дозу НОАК.

Лектор напомнил о том, что почечная недостаточность изменяет фармакокинетику НОАК — в большей степени дабигатрана с преимущественно почечным путем экскреции, в меньшей степени — ривароксабана и апиксабана. Колебания концентрации антикоагулянта в крови напрямую связаны с риском развития кровотечения. Исходя из этого, рекомендованы специальные сниженные дозы НОАК для пациентов с почечной дисфункцией: дабигатран 75 мг (в США) или 110 мг (в Европе), апиксабан 2,5 мг, ривароксабан 15 мг.

Также профессор Дж. Андерсон напомнил о необходимости учитывать межлекарственные взаимодействия. Все НОАК метаболизируются с участием Р-гликопротеина, а в преобразованиях ривароксабана также участвует фермент CYP 3A4 системы цитохрома печени. Такие препараты, как кетоконазол, итраконазол, ритонавир, кларитромицин, амиодарон и верапамил являются ингибиторами указанных ферментов, поэтому способны повышать концентрацию НОАК в крови. Рифампицин и фенитоин, наоборот, являются индукторами CYP 3A4, поэтому снижают эффективную концентрацию НОАК. Важное значение может иметь время приема лекарств. Например, при приеме дабигатрана через 1 ч после приема верапамила его концентрация в крови увеличивается в 2,4 раза, а если этот промежуток времени удвоить, то верапамил практически не влияет на фармакокинетику дабигатрана.

При планировании процедур, связанных с возможными кровотечениями (операции, колоноскопия), прием НОАК следует прекратить заранее на промежуток времени, равный 2-3 периодам полувыведения препарата при вмешательствах низкого риска или 4-5 периодам полувыведения при высокотравматичных операциях. Кроме того, профессор Дж. Андерсон рекомендовал проверять показатели коагуляции непосредственно перед вмешательством, чтобы убедиться в прекращении антикоагулянтного эффекта. Для дабигатрана таким контрольным показателем может служить активированное частичное тромбопластиновое время, а для ривароксабана — протромбиновое время.

В ходе контролируемых исследований все НОАК реже вызвали фатальные кровотечения, чем варфарин. Если кровотечение возникает на фоне приема НОАК, следует применить местные гемостатические средства и ожидать прекращения действия последней принятой дозы. По данным нескольких исследований,

при массивных кровотечениях на фоне приема ривароксабана или апиксабана эффективным средством, является концентрат протромбинового комплекса. В настоящее время в США уже доступен специфический антидот для дабигатрана — идаруцизумаб, а также ожидается выход на фармацевтический рынок антидота для ингибиторов фактора Ха — андексанета. Однако в Украине специфические антидоты НОАК не зарегистрированы.

Ведущий научный сотрудник Национального института хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова, вице-президент Ассоциации сосудистых хирургов, флебологов и ангиологов Украины, доктор медицинских наук Лариса Михайловна Чернуха охарактеризовала проблему ТГВ в междисциплинарном аспекте и прокомментировала современные рекомендации по антикоагулянтной терапии у пациентов с острыми венозными тромбозами. ТГВ — проблема в одинаковой мере актуальна для терапевтической, хирургической и онкологической практики, но зачастую она недооценивается. ТГВ практически не бывает самостоятельным заболеванием, а развивается в результате сочетания факторов риска или как осложнение основного заболевания, в том числе скрытого рака, предрасполагающего к венозному застою и тромбозу.

Клиническая картина ТГВ в виде признаков острого нарушения венозного оттока в нижних конечностях наблюдается у активных пациентов, в то время как у послеоперационных и обездвиженных больных ТГВ часто никак не проявляется. В связи с этим данное состояние не диагностируется в пределах сроков госпитализации (например, после хирургического лечения), и пациент выписывается с высоким риском развития ТЭЛА. Золотым стандартом скрининга на ТГВ является компрессионная ультрасонография нижних конечностей, которая требует наличия опытного специалиста ультразвуковой диагностики и доступна не во всех стационарах.

Современная стратегия ведения пациентов с острыми венозными тромбозами подразделяется на три направления:

- прерывание коагуляционного каскада и восстановление проходимость магистральных вен, что достигается проведением адекватной антикоагулянтной терапии;
- предотвращение ТЭЛА (хирургические и эндоваскулярные вмешательства, предупреждающие миграцию тромбоза в ЛА);
- профилактика рецидивов (местная ТЛТ, тромбэктомия).



современные возможности диагностики, профилактики и лечения

Если у пациента сохраняется гиперкоагуляционное состояние, то даже правильно выполненная операция тромбэктомии не гарантирует профилактики рецидивов. Отсюда важность антикоагулянтной терапии как основы любой стратегии лечения ТГВ. Традиционно с этой целью применяются нефракционированные (НФГ) и низкомолекулярные гепарины (НМГ) в комбинации с АВК, и только в 2012 г. после серии успешных исследований эксперты Американской коллегии торакальных врачей (АССР) впервые рекомендовали НОАК (ривароксабан) в качестве альтернативы для лечения острого ТГВ или ТЭЛА.

В новых рекомендациях АССР по антитромботической терапии ВТЭ (2016 г.) эксперты впервые указывают на преимущества НОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан или эдоксабан) перед варфарином при лечении ТГВ или ТЭЛА у пациентов без злокачественных новообразований. Также подчеркивается, что АВК предпочтительнее НМГ у данной категории больных.

Кроме того, в рекомендациях АССР-2016 больше внимания уделено проблеме ВТЭ, связанного с онкопатологией. Указывается, что НМГ предпочтительнее АВК или НОАК в течение первых 3 мес у пациентов с ВТЭ на фоне рака. НОАК или АВК позиционируются как равнозначная альтернатива для пациентов, которые не могут получать инъекции НМГ или отказываются от такого лечения.

Вызывает дискуссии вопрос, каким больным антикоагулянтная терапия не показана. У пациентов с острым изолированным ТГВ дистальных сосудов нижних конечностей (голени) без наличия тяжелых симптомов или факторов риска усугубления тромбоза эксперты АССР рекомендуют не начинать антикоагулянтную терапию, а проводить серийную визуализацию глубоких вен в течение двух недель. По-видимому, рекомендация основывается на данных о том, что при тромбозе вен голени ТЭЛА наблюдается намного реже, чем при проксимальных ТГВ. Тем не менее лектор выразила свое несогласие с данной рекомендацией, так как повторное проведение УЗИ стоит дорого, и тромбоз, который может усугубиться за один день, не будет вовремя распознан, что создаст угрозу развития ТЭЛА.

Что касается продолжительности антикоагулянтной терапии, то, согласно рекомендациям АССР-2016, у пациентов с изолированным дистальным или проксимальным ТГВ нижних конечностей, который спровоцирован хирургическим вмешательством или нехирургическими временно действующими (устраняемыми) факторами, рекомендуется ограничить сроки терапии тремя месяцами, так как риск рецидива ТГВ в этом случае невысокий. При неспровоцированном проксимальным ТГВ риск рецидива намного выше (до 20% в первые 2 года), поэтому рекомендуется длительность терапии как минимум 3 мес с возможностью продления до 6-12 мес.

Ценой снижения риска рецидивов ВТЭ на фоне длительной оральной антикоагулянтной терапии является повышение риска кровотечений, что следует учитывать при выборе варфарина или одного из НОАК, а также при решении вопроса о длительности лечения.

Старший научный сотрудник отдела реанимации и интенсивной терапии НИЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, кандидат медицинских наук Ярослав Михайлович Лутай прокомментировал некоторые вопросы диагностики и терапии ТЭЛА с точки зрения кардиолога.

Основой лечения массивной ТЭЛА остаются парентеральная антикоагулянтная терапия НФГ или НМГ и реперфузионные вмешательства — системный тромболизис, катетерная или оперативная эмболектomia. В последние годы обсуждается целесообразность тромболитической терапии при субмассивной ТЭЛА. Результаты метаанализа 8 исследований (S. Chatterjee et al., 2014) подтвердили преимущества ТЛТ в краткосрочном снижении смертности по сравнению с применением только антикоагулянтов, однако при этом наблюдали трехкратное увеличение риска больших кровотечений. Большую часть данных для метаанализа обеспечило исследование PEITHO: это 1006 пациентов с субмассивной ТЭЛА промежуточно высокого риска (без нарушений гемодинамики, но с положительным D-димером и дисфункцией ПЖ. В этом году на конгрессе ЕОК были представлены результаты продленного наблюдения за популяцией исследования PEITHO. Оказалось, что несмотря на обнадеживающие первичные результаты — достоверное снижение риска смерти/гемодинамического коллапса в первые 7 дней после введения тенектеплазы на 56% относительно контрольной группы (S. Konstantinides et al., 2014), в течение двух лет продленного наблюдения между группами не наблюдалось достоверных различий по показателю смертности (11,3 и 11,2%), выраженности персистирующих симптомов, включая одышку, и частоте развития ХТЭЛГ. Таким образом, ТЛТ у пациентов промежуточно высокого риска не обеспечивает долгосрочных преимуществ, однако повышает риск большого кровотечения. В рекомендациях ЕОК-2014 по ТЭЛА рутинное применение системной ТЛТ у пациентов без шока или гипотензии не рекомендуется, и это положение, по-видимому, не изменится в ближайшее время. Таким пациентам следует назначить гепарин и тщательно мониторировать для раннего выявления возможной гемодинамической декомпенсации, при появлении которой показана ТЛТ.

Современная антикоагулянтная терапия с применением НОАК обеспечивает полную или частичную регрессию тромба ЛА даже без проведения ТЛТ практически у 90% пациентов с ТЭЛА, что было показано в исследовании EINSTEIN-PE с ривароксабаном. На основании дизайна и результатов основных исследований НОАК в действующих рекомендациях

одобрены три варианта антикоагулянтной терапии у пациентов с ТЭЛА: 1) пероральная монотерапия ривароксабаном или апиксабаном, при которой не требуется предварительный этап инъекций НМГ (преимущественно у пациентов категории низкого риска); 2) параллельное применение АВК и НМГ или НФГ; 3) начало с парентеральной терапии НМГ, затем переход на пероральный прием дабигатрана. Вместе с тем докладчик отметил, что если терапия при острой ТЭЛА начиналась с гепаринов, то это не является противопоказанием к переходу на пероральный прием ривароксабана или апиксабана в продленной фазе профилактики рецидивов (до 3 мес и дольше).

Продолжаются дискуссии о том, когда можно прекращать антикоагулянтную терапию после острого эпизода ВТЭ, поскольку известно, что ее отмена повышает риск повторной эмболии в среднем на 10% в год. В рекомендациях ЕОК-2014 и АССР-2016 предлагается гибкий подход к определению продолжительности терапии на основании таких факторов, как причины ТЭЛА (обратимые или необратимые), первый или повторный эпизод, наличие активного рака. Базовый курс 3 мес может быть продлен при идиопатической ТЭЛА, а также в случае ТЭЛА или ТГВ у пациентов с активным онкопроцессом. На другой чаше весов — риск кровотечений, для оценки которого до недавнего времени не было надежного инструмента. В этом году на конгрессе ЕОК была представлена новая шкала VTE-BLEED, разработанная на основании анализа результатов исследования RE-COVER для оценки риска кровотечений у пациентов с ТЭЛА, которым показана антикоагулянтная терапия (таблица).

При суммарной оценке <2 баллов, что наблюдалось у 74% популяции исследования RE-COVER, риск кровотечений на фоне продленной антикоагулянтной тромбопрофилактики был минимальным (2,8%).

Оптимизировать сроки антикоагулянтной терапии также помогают биомаркеры. Если через 2-3 нед после отмены антикоагулянтной терапии наблюдается повышенный уровень D-димера, то вероятность рецидива ТЭЛА в ближайшее время повышается в 2,5 раза, а продолжение приема антикоагулянта нивелирует этот риск.

Перед отменой антикоагулянтной терапии Я.М. Лутай рекомендовал следующие обследования:

- определение уровня D-димера;
- УЗИ сосудов нижних конечностей (выявление остаточного тромбоза);
- ЭхоКГ (определение степени дисфункции ПЖ);
- онкологический скрининг;
- скрининг на коагулопатию;
- оценка риска кровотечений.

Заведующий кафедрой функциональной диагностики Национальной медицинской академии им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Олег Иосифович Жаринов прокомментировал некоторые аспекты профилактики тромботических осложнений у пациентов с сердечной недостаточностью (СН). Это чрезвычайно актуальная, но недооцененная клиническая проблема, поскольку практически все пациенты с ХСН находятся в группе риска развития венозных и артериальных тромбоэмболий. Однако консенсус в отношении оптимальных режимов тромбопрофилактики до сих пор не выработан. Ни один из прогноз-улучшающих и симптом-улучшающих препаратов или методов лечения СН не предотвращает тромбоэмболические события у данной категории больных. Высокий риск тромбообразования при СН обусловлен сочетанием таких факторов, как дилатация камер сердца и акинез стенок, замедление кровотока и гиперкоагуляция, нейрогуморальная активация, системный иммунораспалительный ответ и эндотелиальная дисфункция. По данным крупных наблюдательных исследований, основными предикторами тромбоэмболических осложнений при ХСН являются тяжесть СН, дисфункция левого желудочка, наличие фибрилляции предсердий (ФП), тромбообразование в полостях сердца, а также перенесенные тромбоэмболии в анамнезе.

Наличие ФП у пациента с СН по критериям шкалы CHA₂DS₂-VASc является показанием к назначению перорального антикоагулянта для профилактики кардиоэмболического инсульта. Вместе с тем для пациентов с СН и синусовым ритмом целесообразность длительной антикоагулянтной терапии не определена. Последние рекомендации ЕОК-2016 по лечению СН содержат лишь несколько положений, касающихся тромбопрофилактики, и базируются в основном на мнениях экспертов. Так, в случае развития венозного тромбоза рекомендуется продолжать антикоагулянтную терапию (если пациент ее уже получает по поводу ФП). Отмечено отсутствие доказательств пользы от приема ацетилсалициловой кислоты у пациентов с СН без ишемической болезни сердца (ИБС) при существенном риске желудочно-кишечных кровотечений. Только одна рекомендация основывается на доказательной базе: для снижения риска ТГВ и ТЭЛА у пациентов с острой СН, которые не принимают антикоагулянтов, рекомендуется профилактика тромбоэмболий, например, назначением НМГ (класс рекомендации I, уровень доказательности B).

Профессор О.И. Жаринов уделил внимание перспективам, связанным с применением оральных антикоагулянтов для профилактики тромботических событий у пациентов с СН. Выборка исследования ROCKET-AF, в ходе которого оценивали эффективность ривароксабана в профилактике инсульта при ФП, на 62% состояла из пациентов с СН. В этой большой субпопуляции ривароксабан не уступал варфарину по эффективности и безопасности. В настоящее время продолжается международное исследование COMMANDER HF, в котором изучается влияние антикоагулянтной терапии ривароксабаном на риски инфаркта миокарда, инсульта и смерти у пациентов с СН и ИБС после эпизода декомпенсации. Результаты исследования, которые ожидаются в мае 2018 г., должны пролить свет на вопрос о том, как защитить пациентов с СН от тромботических осложнений в долгосрочной перспективе.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



Д.Г. Рекалов, д. мед. н., Запорожская областная клиническая больница

Хроническая боль: быстрое обезболивание или безопасность?

...Будучи не в состоянии изменить ситуацию,
...мы призваны измениться сами.

Виктор Э. Франкл, Человек в поисках смысла, 1946

Согласно анализу данных популяционных исследований боль является самой частой причиной обращений к врачу, при этом типичный пациент с хронической болью имеет длительный анамнез, прошел немало курсов малоэффективной терапии и получил консультации у нескольких специалистов (невропатолог, травматолог, хирург, терапевт, ревматолог). В 2010 г. было проведено одно из самых масштабных исследований боли, в рамках которого обследовали 46 394 пациента из 16 европейских стран и США.

Полученные результаты продемонстрировали, что каждый пятый пациент страдает хронической болью более 20 лет, а 40% неудовлетворены предоставленным лечением. В патофизиологическом аспекте боль — это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, обусловленные действительным или возможным повреждающим воздействием на ткани, однако это лишь верхушка айсберга. Боль — это бессонница, финансовые затраты и побочные эффекты лекарственных средств (ЛС), чувство утраты, стресс, а также межличностные конфликты (рис.).

Именно болью чаще всего манифестирует патология костно-мышечной системы, одной из важнейших составляющих которой считается остеоартроз (ОА). ОА — хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание, характеризующееся дегенерацией суставного хряща, структурными изменениями субхондральной кости, явным или скрыто протекающим синовитом. ОА является самым распространенным заболеванием суставов (10% в популяции во всем мире), хотя в Украине этот показатель намного меньше — 2,5%, что, по видимому, связано с недостаточным выявлением этого грозного заболевания. Достаточно отметить, что ОА — наиболее частая причина эндопротезирования коленных и тазобедренных суставов. Около трети лиц в возрасте от 25 до 74 лет имеют рентгенологические признаки ОА по меньшей мере одной локализации. В основе патогенеза заболевания лежат изменения в хрящевой ткани, связанные с дегенерацией и гибелью хондроцитов, деполимеризацией основного вещества, снижением количества гликозаминогликанов. Эти изменения приводят к уменьшению прочности хряща, его разрушению с возможным формированием мелких эрозий, образованием и разрастанием остеофитов. Все вышеуказанные процессы могут активизироваться под воздействием немодифицируемых факторов риска развития ОА:

- возраст старше 45 лет;
- отягощенная наследственность по ОА;
- врожденные особенности;
- женский пол;
- постменопаузальный период;
- предшествующая травма области сустава и/или хирургические вмешательства на суставах;
- выраженная сопутствующая патология.

Учитывая, что при ОА чаще всего поражаются нагрузочные суставы (тазобедренные, коленные), кисти, позвоночник, клиническая картина данного заболевания может быть очень разнообразной. Однако существуют симптомы, позволяющие верифицировать диагноз на максимально ранних этапах заболевания:

- «механический» характер боли;
- утренняя скованность не более 30 мин;
- ограничение объема движений;
- снижение функциональных возможностей сустава;
- болезненные точки и плотные утолщения по краю суставной щели, крепитация, умеренные признаки воспаления, ограниченные болезненные движения, ощущения напряженности в суставе, а также его нестабильность.

Сложность обоснования рациональной медикаментозной и/или немедикаментозной терапии ОА связана в первую очередь с разнообразием клинических симптомов, различиями в возрасте пациентов и в стадийности поражения, а также с наличием коморбидной патологии (табл. 1). Так, при простом анализе вышеуказанных характеристик легко посчитать, что в повседневной клинической практике мы можем столкнуться с более чем 100 вариантами ОА.

С учетом полиморфизма симптоматики и высокой коморбидности оптимальная терапия ОА представляет собой серьезную проблему, несмотря на то что перечень применяемых препаратов в последнее время значительно пополнился. Основные цели терапии ОА — уменьшение

выраженности или полное устранение боли, улучшение функциональной активности, а также замедление прогрессирования заболевания и, конечно, улучшение качества жизни больных.

В основу терапевтических методик при ОА заложены как фармакологические, так и нефармакологические методы, рассчитанные на длительный срок лечения. Выполнение рекомендуемых мероприятий возможно при условии грамотного обучения больных, наличия совместного решения врача и пациента, а также эффективной коррекции модифицируемых факторов риска.

К последним относятся: избыточная масса тела (индекс массы тела — более 25 кг/м²); низкая физическая активность; неадекватные нагрузки на суставы, способствующие травмам (частый подъем по лестнице, ношение тяжелых грузов во время работы, профессиональное занятие спортом, продолжительное нахождение на корточках, на коленях или прохождение дистанции более 3 км ежедневно).

В связи с тем, что большинство ЛС, применяемых при ОА, оказывают лишь симптоматическое действие, целесообразно инициировать лечение



Д.Г. Рекалов

боли, руководствуясь, во-первых, оценкой потребностей пациента и, во-вторых, оценивая научные данные, касающиеся компонентов терапии. Именно в таком случае больной получает индивидуализированное лечение, направленное на купирование боли. Роль и значение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в схеме лечения хронической боли при ОА трудно переоценить — необходимость использования НПВС отражена во всех современных рекомендациях (табл. 2). Однако популяционные исследования продемонстрировали значительную частоту различных нежелательных явлений на фоне применения НПВС, особенно у пациентов старших возрастных групп с коморбидными состояниями. Это послужило обоснованием для разработки рекомендаций по применению селективных и неселективных НПВС в минимальных дозировках на протяжении минимально возможного времени.

Группа ЛС, называемых препаратами замедленного действия (SYSADOA — symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis) и обладающих

Таблица 2. Обобщенные данные по рекомендациям OARSI (Osteoarthritis Research Society International), NICE (Health and Clinical Excellence), ACR (American College of Rheumatology) и AAOS (American Academy of Orthopaedic Surgeons) по фармакологическому и нефармакологическому лечению ОА

Воздействие	OARSI	NICE	ACR	AAOS
Нефармакологическое				
Различные упражнения	Да, для всех пациентов			
Коррекция массы тела	Да, для всех пациентов			
Самообразование и обучение	Да, для всех пациентов			
Биомеханическое воздействие	В соответствующих обстоятельствах			
Фармакологическое				
Топические НПВП	В соответствующих обстоятельствах	В соответствующих обстоятельствах	Нет	Нет
Топический капсаицин	В соответствующих обстоятельствах	В соответствующих обстоятельствах	В соответствующих обстоятельствах	Не показан
Ацетаминофен	В соответствующих обстоятельствах	В соответствующих обстоятельствах	В соответствующих обстоятельствах	Сомнительно
Трамадол	Сомнительно	Не показан	В соответствующих обстоятельствах	В соответствующих обстоятельствах
Оральные НПВП или ингибиторы ЦОГ-2	В соответствующих обстоятельствах			
Дулоксетин	В соответствующих обстоятельствах	Не показан	Сомнительно	Не показан
Опиаты	Сомнительно	В соответствующих обстоятельствах	Сомнительно	Сомнительно
Интраартикулярные ГК	В соответствующих обстоятельствах	В соответствующих обстоятельствах	В соответствующих обстоятельствах	Сомнительно
Интраартикулярный гиалуронат	Сомнительно	Не рекомендован	Сомнительно	Не рекомендован
Дополнительно				
Акупунктура	Сомнительно	Не рекомендована	В соответствующих обстоятельствах	Не рекомендована
Глюкозамин и/или Хондроитин сульфат	Да, для всех пациентов	Не рекомендован	Не рекомендован	Не рекомендован
Электростимуляция	Сомнительно	В соответствующих обстоятельствах	В соответствующих обстоятельствах	Сомнительно

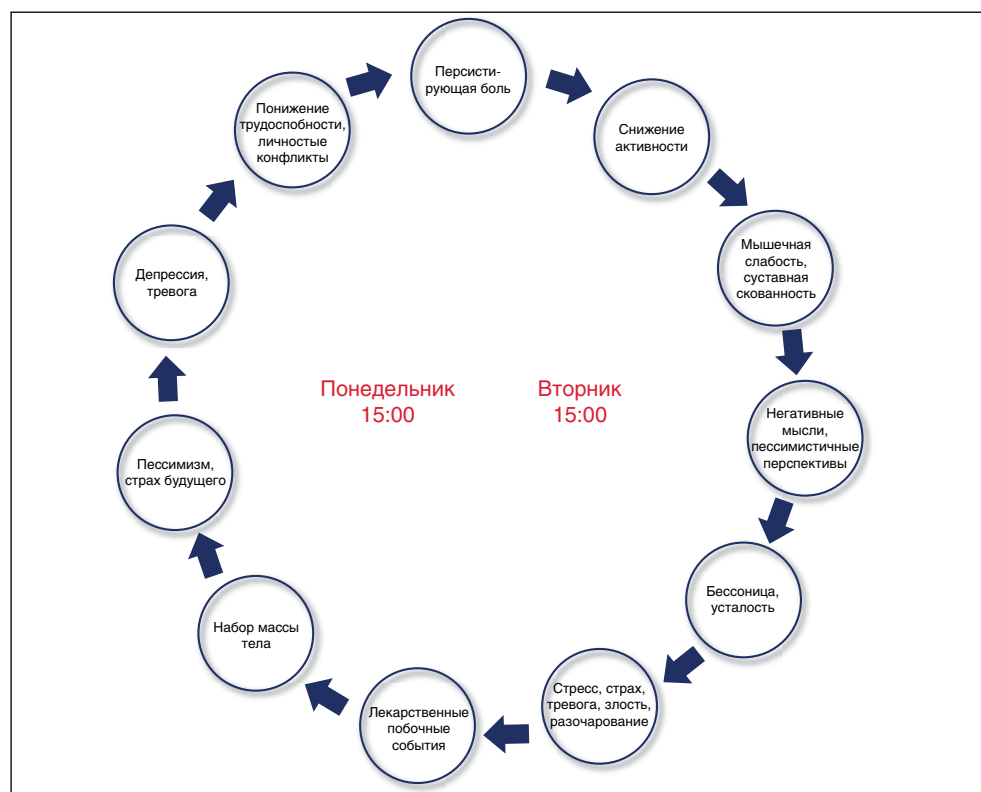


Рис. Цикл боли

Таблица 1. Клинико-социальная характеристика ОА

Локализация	Возраст	Стадия	Коморбидность
Коленный сустав	Молодой	Ранняя	ССЗ
Тазобедренный	Средний	Умеренных изменений	ЖКТ
Кисть			Нефропатия
Позвоночник	Пожилой	Поздняя	Нет

симптоматическим и структурно-модифицирующим действиями, считается самой безопасной для длительной терапии ОА, однако именно SYSADOA вызывают наиболее жаркие дебаты относительно эффективности и целесообразности применения для лечения боли при ОА. Попробуем разобраться в данных, представленных в литературе на сегодняшний день.

При оценке эффективности SYSADOA в лечении ОА наиболее важными представляются данные, накопленные для глюкозамина и хондроитина сульфата (ХС). Результаты исследований были представлены в многочисленных обзорах и метаанализах, которые продемонстрировали структурно-модифицирующие и анальгетические эффекты глюкозамина и ХС. Показано, что длительный прием глюкозамина и ХС приводит к замедлению дегенерации суставного хряща, улучшению функционального индекса Лекена и клинических показателей болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале – ВАШ (B.F. Leeb и др., T.E. McAlindon и др., F. Richi и др., T.E. Towheed и др.). Полученные данные свидетельствуют о целесообразности рутинного использования глюкозамина и ХС для купирования болевого синдрома при ОА. При этом как глюкозамин, так и ХС демонстрировали благоприятный профиль безопасности.

Тем не менее вопрос выбора инициальной терапии остается не до конца решенным. Не существует убедительного обоснования, что является более эффективным в устранении боли при ОА: глюкозамин, ХС в качестве монотерапии или их комбинация.

Для изучения биохимического взаимодействия ХС и глюкозамина был проведен целый ряд клинических и биохимических исследований in vitro и in vivo, согласно которым эти препараты обеспечивают синергичный эффект в отношении стимуляции матричного синтеза и ингибирования катаболических процессов в суставном хряще.

Так, в ходе экспериментальных исследований установлено, что комбинированная терапия ХС и глюкозамином способствует повышению продукции гликозаминогликанов на 96,6% (против 32% на фоне монотерапии). Кроме того, при применении данной комбинации наблюдается замедление деструкции хряща (L. Lippiello и др., 2000) и подавление синтеза медиаторов дегенерации суставного хряща. Было показано ингибирование желатинолитической активности MMP-9, а также уменьшение концентрационных значений протеина ММ-13 и снижение уровня кератан-сульфата в тканях под воздействием ХС и глюкозамина.

В исследовании C.N. Leffler и др. (1999) по изучению комбинации ХС и глюкозамина у пациентов с гонартрозом и болью в нижней части спины обобщены результаты, свидетельствующие о возможном значительном уменьшении выраженности боли в коленных суставах. Подобные результаты были получены и A.K. Das (1998) при использовании комбинированной терапии у больных с гонартрозом. В частности, подтверждено достоверное значимое уменьшение выраженности боли у пациентов по сравнению с лицами контрольной группы через 6 мес от инициации лечения.

Новой вехой, обозначившей значительное продвижение в направлении сочетанного применения ХС и глюкозамина, считается исследование GAIT (Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial) (D.O. Clegg и др., 2006). Исследование проводилось в 16 центрах США под эгидой Национального института здоровья, спонсировалось Национальным центром комплементарной и альтернативной медицины и Национальным институтом артрита, скелетно-мышечных и кожных заболеваний. В исследование было включено 1583 пациента с симптоматическим ОА коленных суставов. Больных рандомизировали на пять групп в зависимости от получаемой терапии: глюкозамин, ХС, комбинация ХС и глюкозамина, целекоксиб, плацебо. Помимо этого, все пациенты могли использовать ацетаминофен до 4000 мг в сутки в качестве анальгезирующего средства. Период наблюдения составил 24 недели. Согласно полученным данным в группе пациентов с умеренным или выраженным болевым синдромом прием глюкозамина в комбинации с ХС на протяжении 24 недель приводил к достоверному снижению выраженности боли. Важно, что побочные эффекты терапии глюкозамином, ХС и их комбинацией регистрировались редко и были незначительными.

Данные исследования GAIT продемонстрировали, что комбинация ХС и глюкозамина эффективно купирует умеренный и выраженный болевые синдромы у пациентов с ОА коленных суставов.

Актуальными остаются вопросы изучения совместного применения SYSADOA с НПВС, особенно у пациентов с коморбидностью. Ценную информацию предоставляют, на наш взгляд, данные исследования Л.И. Алексеевой и др. (2003), в котором изучались эффекты комбинированного применения ХС, глюкозамина и ибупрофена у пациентов с гонартрозом. На протяжении 3 мес наблюдения выявлено достоверное снижение выраженности болевого синдрома, улучшение функциональных показателей и увеличение двигательной активности. Указанные эффекты сохранялись в течение всего срока наблюдения. В результате синергический эффект хондропротекторов и НПВС способствовал достижению основных целей лечения, а также снижению потребности или полному отказу от приема ибупрофена в дальнейшем.

В текущем году J.P. Raynauld и др. опубликовали результаты первого когортного исследования в условиях повседневной практики с продолжительностью наблюдения 6 лет, в котором подтвердились терапевтические эффекты комбинации глюкозамина и ХС в отношении структурных изменений при ОА коленного сустава, определяемых методом автоматизированного анализа МРТ-снимков.

В исследовании анализировались результаты лечения пациентов из когорты длительного наблюдения Osteoarthritis Initiative, у которых были доступны данные МРТ исходно и через 6 лет, а также данные о приеме глюкозамина и ХС за все время наблюдения. Таких пациентов было 1593. Из них выделили группу 429 пациентов, у которых исходно наблюдалась экструзия медиального мениска коленного сустава (как наиболее подверженных прогрессирующей дегенерации суставного хряща). В этой группе изучалось влияние терапии комбинацией глюкозамина и ХС на объем хряща в зависимости от длительности приема препаратов. Статистический анализ показал, что лечение достоверно замедляло потерю хрящевой ткани коленного сустава, преимущественно за счет латерального компартмента. Многовариантный анализ с поправкой на различия демографических и клинических характеристик пациентов подтвердил, что защитный эффект комбинации хондропротекторов за 6 лет наблюдения был наиболее выраженным у тех пациентов, которые принимали препараты 2 года и дольше.

Эти результаты в очередной раз подтверждают долгосрочный структурно-модифицирующий

эффект комбинации глюкозамина и ХС у пациентов с ОА коленного сустава.

Полученные данные соотносятся с концепцией длительного применения SYSADOA при ОА коленных суставов на умеренных стадиях заболевания, и в первую очередь речь идет о ХС и глюкозамине. Однако эти данные должны быть оценены в контексте ограничений обсервационных исследований, таких как выборка пациентов, отсутствие информации о дозировках глюкозамина и ХС, недостаточная оценка симптоматики.

Таким образом, мы можем констатировать, что выбор тактики лечения боли и разработка плана терапии ОА должны основываться на клиническом опыте и согласовываться с пациентом. Учитывая клинически подтвержденную эффективность и высокий профиль безопасности SYSADOA (глюкозамина и ХС), исходя из данных рандомизированных клинических исследований, указывающих на наличие у этих препаратов структурно- и симптом-модифицирующих эффектов, их длительный прием является важной составляющей лечения ОА; в определенных ситуациях глюкозамин и ХС могут быть назначены в первой линии терапии ОА. Список литературы находится в редакции. 3v

ТЕРАФЛЕКС®

ПОСЛІДОВНЕ ЛІКУВАННЯ СИМПТОМІВ ОСТЕОАРТРОЗУ




**2-й КРОК
БАЗИСНА ТЕРАПІЯ
І ПРОФІЛАКТИКА
ЗАГОСТРЕНЬ
(2-6 місяців та більше)**

- Терафлекс® по 3 капсули на добу

**ПОСИЛЕНИЙ
ЗНЕБОЛЮВАЛЬНИЙ
ЕФЕКТ***



**1-й КРОК
ВПРОДОВЖ
ПЕРІОДУ ЗАГОСТРЕННЯ**

- Терафлекс Адванс® по 2 капсули 3 рази на добу після прийому їжі

*До складу Терафлексу Адванс® не входить ібупрофен.
Регістрація лікарського засобу. Регістраційне посвідчення МОЗ України № ІА/7749/01/01 від 29.12.2012.
№ ІА/4142/01/01 від 13.12.2010. Глибше застосування і особливості застосування з вступом, дано додатково,
та гарантовано унікальним з наміром. Звертайте увагу на мітку, надану для дітей. Інформація для споживачів.
І.О.С.М.Т.С.С. 03.2016.0077





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 діагностованим 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 змінюватись 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

М.Н. Селюк, д. мед. н., профессор кафедры терапии Украинской военно-медицинской академии, г. Киев

Телмисартан в лечении артериальной гипертензии: мы можем позволить себе лучшее

Результаты исследований и клинический опыт постоянно привносят в практику лечения артериальной гипертензии (АГ) новые акценты, которые отражают изменение приоритетов в данной области. Так, в последние годы пришло понимание того, что офисное артериальное давление (АД) не дает врачу полного представления о состоянии больного, его индивидуальном риске и потребностях. И если еще 10 лет назад главным критерием в определении тактики лечения и выборе препарата служил уровень офисного АД, то современные рекомендации ориентируют на оценку суточного профиля АД как на этапе диагностики АГ, так и во время лечения.

Надежную информацию о суточном профиле АД можно получить при помощи суточного мониторинга АД (СМАД). СМАД — обязательная методика, используемая при выявлении и лечении АГ; в настоящее время она применяется во многих клинических исследованиях в области лечения данного заболевания, а также при оценке эффективности новых антигипертензивных препаратов. Показаниями к проведению СМАД являются: гипертензия «белого халата», подозрение на маскированную гипертензию, повышенная лабильность АД, принадлежность пациентов к старшей возрастной группе, наличие сахарного диабета (СД), выявленная АГ у беременных, «ночная» гипертензия, неудовлетворительный контроль АД на фоне приема антигипертензивных средств, гипотензия.

Известно, что уровень АД в течение суток как у здоровых людей, так и у больных АГ изменяется. Наиболее высокий уровень АД отмечается в ранние утренние часы, а минимальные цифры регистрируются ночью.

Суточная динамика АД оценивается по степени его ночного снижения или по суточному индексу, который рассчитывается как относительное снижение этого показателя в ночные часы. Еще в 1994 году Международной согласительной комиссией по непрямому амбулаторному мониторингованию уровня АД была принята классификация пациентов в зависимости от степени снижения ночного АД: *dippers*, *over-dippers*, *non-dippers* и *night-peakers*. В соответствии с данной классификацией к типу *dippers* относятся пациенты с нормальной степенью ночного снижения АД (10–20%); к типу *non-dippers* — с недостаточным снижением этого показателя (0–10%); к типу *over-dipper*, *night-peakers* — пациенты, у которых цифры ночного АД превышают дневные значения.

По мере прогрессирования АГ все больше нарушается циркадный ритм АД, степень ночного снижения АД изменяется, у больных могут преобладать вечерне-ночной и вечерний варианты суточного ритма АД, у многих отмечается бо́льший прирост АД по утрам.

Большую роль для диагностики АГ играет в первую очередь превышение рекомендованных средних значений АД за 24 ч, а также значений, оцениваемых дискретно в периоды бодрствования и сна, особенно в ранние утренние часы. Именно в это время происходит физиологическое повышение агрегации тромбоцитов, усиление гиперкоагуляции и снижение фибринолитической активности, что предрасполагает к развитию сердечно-сосудистых (СС) катастроф. Данные физиологические реакции, безопасные для здорового человека, приобретают критическое значение для пациентов с АГ, особенно при значимом повышении уровня АД в утренние часы. С утренним повышением АД связывают более чем трехкратный риск развития инфаркта миокарда, нарушения ритма сердца и внезапной смерти больных с СС-заболеваниями в первые часы после пробуждения (P. Trenkwalder et al., 1993; S.N. Willich, 1992).

Известно, что нарушение циркадного ритма АД повышает риск развития гипертрофии левого желудочка, микроальбуминурии, раннего атеросклеротического поражения сосудов. Большое значение недостаточного снижения ночного АД для поражения органов-мишеней у пациентов с АГ показано во многих исследованиях (T. Ohkubo et al., 1997; Ю.В. Котовская и соавт., 2005). На основании полученных данных недостаточное снижение АД в ночные часы признано фактором риска развития СС и цереброваскулярных осложнений, который по своей значимости превосходит дневное АД (P. Verdecchia et al., 1997). Очевидно, что предупреждение утреннего подъема АД в процессе лечения АГ будет способствовать профилактике серьезных осложнений.

К сожалению, у большинства пациентов с АГ медикаментозный контроль повышенного АД в наиболее опасные утренние часы осуществляется неэффективно, и это подтверждают, в частности, результаты исследований АСАМРА и J-MORE. В обоих исследованиях продемонстрировано, что у 60% больных АГ, у которых лечение считается достаточно эффективным, АД остается повышенным именно утром.

Таким образом, одно из первых требований, которые предъявляются сегодня к антигипертензивным препаратам, — эффективный контроль АД на протяжении 24 ч без резких колебаний и с достаточным снижением его в ночные часы. Еще одним важным требованием является как минимум нейтральное, а в идеале — положительное влияние на компоненты метаболического синдрома (ожирение, дислипидемия, нарушение углеводного обмена), которые сегодня широко распространены в популяции пациентов с АГ.

В настоящее время для решения этой задачи врачи все чаще выбирают препараты из группы блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА). Представители указанной группы не только обеспечивают выраженный и длительный антигипертензивный эффект, но и обладают улучшенным профилем безопасности и отличной переносимостью.

Особое место в этой группе занимает телмисартан, который отличается от других БРА, используемых в нашей стране, способностью оказывать частичное влияние на рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом подтипа гамма (PPAR γ). PPAR γ -рецепторы регулируют клеточную дифференцировку, метаболизм липидов, углеводов; чувствительность жировой ткани к инсулину, дифференцировку адипоцитов, окисление жирных кислот. Двойной механизм действия (блокада ренин-ангиотензиновой системы и частичная стимуляция PPAR γ -рецепторов) обуславливает наличие у телмисартана ряда дополнительных важных клинических эффектов (антиатерогенный, антипролиферативный, противовоспалительный, положительное влияние на углеводный и липидный обмен). В конечном итоге все эти эффекты способствуют торможению атеросклеротического процесса и снижению риска СС-осложнений.

Отличительной особенностью телмисартана является длительный период полувыведения — около 24 ч. Это позволяет эффективно контролировать уровень АД 24 ч/сут и предотвращать его утренние подъемы при однократном приеме.

Преимущества телмисартана в обеспечении длительного и устойчивого антигипертензивного эффекта в течение суток были продемонстрированы в нескольких исследованиях, в которых этот препарат сравнивали не только с представителями других групп, но и с другими БРА.

В исследованиях PRISMA I и II (программа PROTECTION) сравнивалось влияние телмисартана 80 мг и рамирилла 40 мг на уровень АД в ранние утренние часы у пациентов с мягкой и умеренной АГ по данным СМАД. Было отмечено, что телмисартан в дозе 80 мг/сут достоверно эффективнее снижал как систолическое, так и диастолическое АД по сравнению с рамиприлом 40 мг/сут.

В исследовании G. Bakris (2002) телмисартан продемонстрировал лучший контроль АД в течение последних 6 ч перед приемом следующей дозы, то есть в ночные и ранние утренние часы.

Метаанализ АВРМ также показал явные преимущества телмисартана перед другими сартанами (лосартаном, валсартаном) и амлодипином в снижении утреннего систолического АД.

Эти данные тем более важны, что все перечисленные препараты сравнения позиционируются как антигипертензивные средства длительного действия для однократного



М.Н. Селюк

приема в течение суток. Таким образом, телмисартан сравнивался в этих исследованиях с достойными конкурентами, и полученные результаты свидетельствуют о том, что его назначение обеспечивает надежную защиту от СС-катастроф на протяжении суток, включая ранние утренние часы.

Телмисартан — препарат, который обеспечивает не только эффективный контроль АД на протяжении 24 ч, но и опосредованные органопротекторные эффекты, снижая, таким образом, риск СС-осложнений у пациентов с АГ, что было доказано в специально спланированных рандомизированных клинических исследованиях.

Важное значение не только для телмисартана, но и для всей группы БРА имеет исследование ONTARGET — крупнейшая работа, в которой на протяжении длительного времени (3,5–6 лет) изучали исходы у пациентов высокого риска, принимающих БРА. Впервые было убедительно доказано, что БРА не уступает в снижении риска СС-осложнений ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), причем телмисартан сравнивали с одним из лучших ИАПФ — рамиприлом, считающимся на тот момент золотым стандартом в лечении АГ. Кроме того, телмисартан продемонстрировал лучшую переносимость по сравнению с рамиприлом, и именно с этого момента стало возможным говорить о БРА не только как об альтернативе ИАПФ, но и как о препаратах выбора с первых шагов лечения АГ.

Для телмисартана доказан также выраженный нефропротекторный эффект (исследования INNOVATION, DETAIL, TRENDY, ONTARGET), и это еще раз подчеркивает, что телмисартан полностью соответствует всем современным требованиям, предъявляемым к антигипертензивным средствам. Обширная доказательная база телмисартана стала основанием для одобрения новых показаний для этого препарата. Эксперты ЕМА (Европейское агентство по лекарственным средствам) одобрили применение телмисартана с целью снижения СС-риска у пациентов с ишемической болезнью сердца, инсультом, заболеванием периферических артерий в анамнезе и СД 2 типа с органическими поражениями.

Телмисартан и сегодня продолжает удерживать лидирующие позиции среди препаратов, имеющихся в арсенале врачей для снижения СС-риска. В новом исследовании ATTEMPT-CVD (2014) эффективность телмисартана как представителя группы БРА в профилактике СС-заболеваний оценивали с помощью современных биомаркеров на протяжении 3 лет. Установлено, что телмисартан по сравнению со стандартным лечением без БРА достоверно снижает уровень BNP плазмы крови и соотношение уровней альбумина и креатинина мочи, которые являются независимыми факторами риска развития кардиоваскулярных событий.

Таким образом, назначение телмисартана в повседневной клинической практике пациентам с АГ позволяет достичь нескольких целей: 1) эффективно контролировать АД на протяжении 24 ч, включая ранние утренние часы, когда вероятность развития осложнений наиболее высока; 2) осуществлять органопroteкцию, улучшать исходы АГ и прогноз пациентов.

Сегодня этот эффективный антигипертензивный препарат доступен украинским пациентам: на нашем рынке зарегистрирован генерический телмисартан (Телсартан, «Др. Редис»). Следует отметить, что увеличение доли генерических препаратов в структуре врачебных назначений — общемировая тенденция, которую поддерживают ведущие эксперты в области кардиологии. При этом использование генериков рассматривается как способ обеспечения всех без исключения пациентов лечением, соответствующим современным стандартам, в условиях экономического кризиса.

Список литературы находится в редакции.

АСК в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: выбор дозы и формы выпуска

Использование ацетилсалициловой кислоты (АСК) в лечении пациентов высокого сердечно-сосудистого (СС) риска стало сегодня стандартным подходом, и новые исследования свидетельствуют о том, что реализованы далеко не все возможности, связанные с ее применением. Современные тенденции и возрастающие требования к препаратам для длительного применения обуславливают актуальность вопросов, связанных с безопасностью терапии АСК, ведь для того чтобы быть уверенным в сохранении пациентами приверженности к лечению, необходимо обеспечить его приемлемую безопасность и хорошую переносимость.

О том, какими путями можно достичь этих целей, рассказал в своем выступлении заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» (ДМА), доктор медицинских наук, профессор Виталий Иосифович Мамчур.



Более 250 лет прошло с того момента, как священник Эдмунд Стоун из Чиппинг-Нортон в Оксфордшире (Англия) сделал в Королевском обществе Лондона

доклад об эффективности настойки коры ивы при лихорадочном ознобе. Через несколько десятилетий после этого (в 1828 г.) профессор фармакологии Мюнхенского университета Иоганн Бюхнер извлек из коры ивы кристаллы салициловой кислоты, и только в 1897 г. баварский химик Феликс Хоффман получил более безопасную для желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) форму салициловой кислоты – АСК. В 1899 г. было начато промышленное производство АСК и ее широкое применение в клинической практике немецкими врачами Куртом Виттгаузером и Юлиусом Вольгемуттом.

После того как в 1967 г. Wells и Aledort описали антиагрегантные свойства АСК, начались клинические исследования, результаты которых в итоге подтвердили ее эффективность в снижении риска СС-осложнений у пациентов с атеросклерозом. Сегодня АСК – один из наиболее широко известных и назначаемых препаратов, и перспективы ее использования в клинической практике расширяются.

Механизм антиагрегантного действия АСК основан на ее способности ингибировать синтез тромбоксана A_2 из арахидоновой кислоты вследствие угнетения активности фермента циклооксигеназы. Снижение количества тромбоксана A_2 в тромбоцитах способствует уменьшению агрегации тромбоцитов. Антиагрегантное действие АСК сохраняется в течение 5-7 дней, так как под ее влиянием тромбоциты теряют способность к агрегации в течение всего периода жизни (7-10 дней). Кроме того, АСК угнетает образование фибрина за счет снижения синтеза тромбина. АСК способствует активации фибринолиза вследствие высвобождения активаторов пламиногена и изменения структуры волокон фибрина. Перечисленные эффекты АСК в полной мере проявляются при ее применении в низких дозах, что подтверждено во многих клинических исследованиях и метаанализах. Именно низкие дозы АСК (75-150 мг) при длительном применении обеспечивали

в клинических исследованиях снижение риска СС-событий и смерти. Это продемонстрировано и в метаанализе исследовательской группы АТТС (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2007), в котором показано, что низкие дозы АСК более эффективны в снижении риска осложнений и улучшении исходов, чем высокие при длительном приеме.

Очевидно, лучшее влияние на прогноз при использовании меньших доз АСК связано с более низким риском побочных эффектов антиагрегантной терапии. Эти эффекты обусловлены способностью АСК снижать синтез простагландина E_2 и простагличина, обладающих гастропротекторным действием в слизистой оболочке желудка, что приводит к повышению риска осложнений со стороны ЖКТ. Увеличение частоты возникновения эрозий, язв и желудочно-кишечных кровотечений – ожидаемые осложнения терапии АСК, которых, однако, можно избежать при условии предварительного обследования больного, проведения профилактических мероприятий и правильного выбора формы препарата. Профессор В.И. Мамчур сосредоточился на последнем аспекте, уделив внимание особенностям фармакокинетики АСК.

АСК после приема внутрь быстро и полностью всасывается в ЖКТ, превращаясь в основной активный метаболит – салициловую кислоту, которая образуется уже в стенке желудка. Концентрация последней в плазме крови становится максимальной через 10-20 мин после приема внутрь. Салициловая кислота метаболизируется в печени, и ее метаболиты выводятся из организма преимущественно почками; период полувыведения составляет 2-3 ч. АСК – слабая кислота, которая, попадая в кислую среду желудка, не ионизируется и поэтому, будучи растворимой в липидах, подвергается диффузии, то есть быстро всасывается. Когда АСК попадает в эпителиальные клетки желудка, она ионизируется, частично теряет способность диффундировать и задерживается в этих клетках. Такая ионная ловушка является механизмом, посредством которого АСК концентрируется в клетках желудка и повреждает его слизистую оболочку. В организме АСК превращается в салициловую кислоту, которая при pH 7,4 находится преимущественно в ионизированной форме и, таким образом, остается во внеклеточной жидкости.

В настоящее время на украинском рынке зарегистрировано большое количество различных форм АСК в разных дозировках, и врач должен четко понимать, в чем состоят отличия разных препаратов АСК друг от друга и какие имеются обоснования для назначения определенных дозировок АСК с целью длительного лечения.

Кроме простых форм АСК производители предлагают формы с кишечнорастворимой оболочкой и соединения АСК с антацидами (так называемые буферные формы). Следует отметить, что магния карбонат основной, входящий в состав некоторых препаратов АСК, является вспомогательным средством и функций антацида не выполняет.

Современные технологии производства и широкий выбор вспомогательных веществ позволяют фармацевтическим компаниям осуществлять серийное производство препаратов с pH-зависимым высвобождением действующего вещества и надежным воспроизведением качественных характеристик. Первые попытки создания кишечнорастворимых форм лекарственных средств, устойчивых к среде желудка и высвобождавших действующее вещество в тонком кишечнике, были предприняты достаточно давно – более 150 лет назад, и современные технологии изготовления

покрытий для таких препаратов кардинально отличаются от тех, которые применялись в начале прошлого века. Сегодня для нанесения кишечнорастворимых покрытий на таблетки, капсулы, пеллеты, гранулы, кристаллы используются разнообразное высокотехнологичное фармацевтическое оборудование и формуляции, обеспечивающие pH-зависимое высвобождение действующего вещества в кишечнике. К кишечнорастворимому покрытию сегодня выдвигается ряд жестких требований: растворимость в широком диапазоне растворителей для вариативности состава готовой лекарственной формы; оптимальные подходящие механические свойства и соответствующая растворимость в желудочно-кишечных жидкостях – такая, при которой не уменьшается биодоступность действующего вещества.

Нанесение покрытий является важной технологической операцией в производстве твердых лекарственных форм, на современном этапе важной задачей многих фармацевтических компаний является разработка новых веществ для нанесения покрытий и применение новых технологий и оборудования для их нанесения.

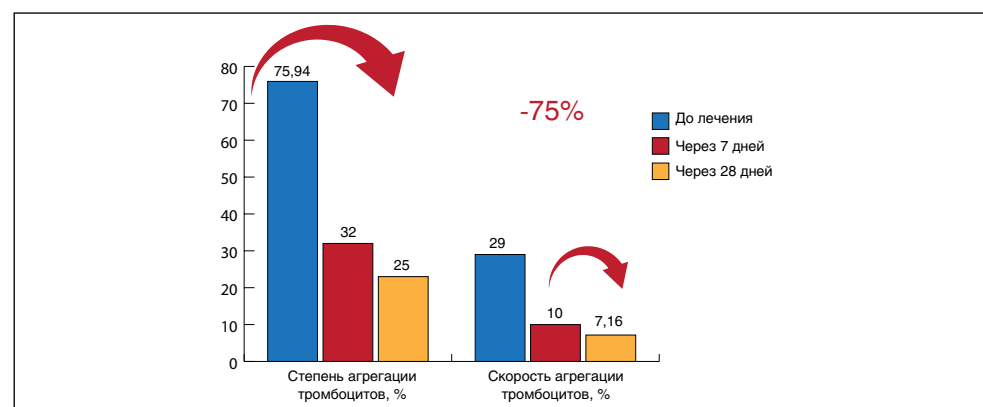


Рис. 1. Динамика основных показателей антиагрегантной активности препарата Лоспирин

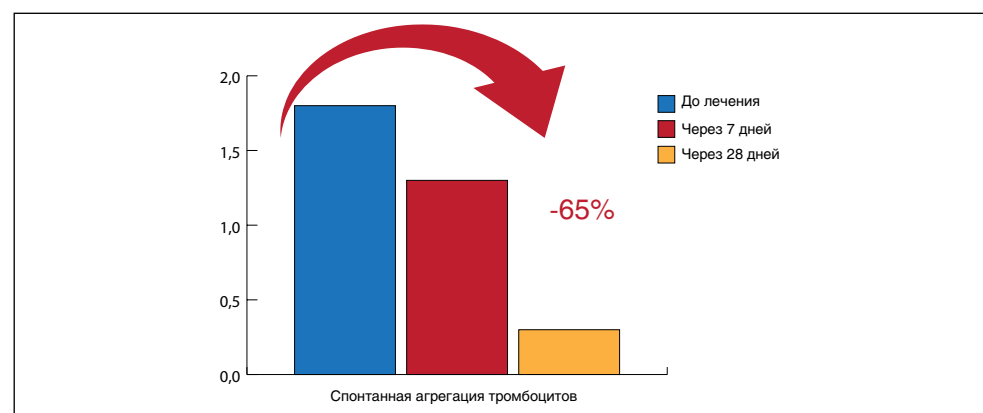


Рис. 2. Спонтанная агрегация тромбоцитов под действием препарата Лоспирин

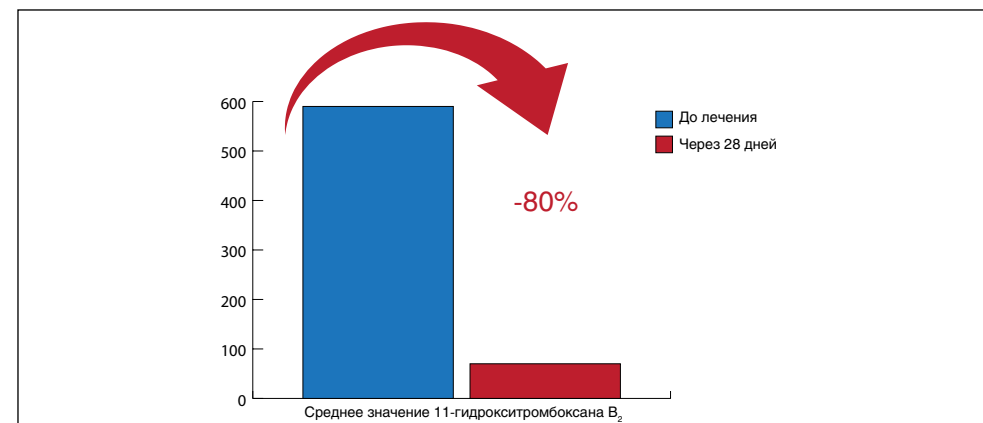


Рис. 3. Эндогенная продукция тромбоксана у пациентов на фоне приема препарата Лоспирин

Кишечнорастворимые покрытия защищают действующее вещество, содержащееся в таблетке, от действия кислой среды желудка, предохраняют слизистую желудка от раздражающего действия некоторых препаратов, локализуют действующее вещество в кишечнике, пролонгируют его действие в определенной степени, обладают выраженным влагозащитным эффектом. Целесообразность использования кишечнорастворимых форм АСК подтверждена в исследовании, в котором сравнивали переносимость терапии АСК в кишечнорастворимой оболочке с обычной формой препарата. Показано, что при переводе с незащищенной формы АСК на кишечнорастворимую частота изжоги уменьшается в 5 раз, а болей в желудке — в 6 раз (R. Dietz et al., 2003).

Кишечнорастворимые покрытия поддерживают воздействие желудочного сока в течение 2-4 ч и более, что позволяет таким лекарственным формам в неизменном виде проходить через желудок. В кишечнике они растворяются в течение 1 ч, обеспечивая высвобождение действующего вещества. Время нахождения препарата в желудке зависит от различных факторов: наличия и состава пищи в желудке; плотности содержимого желудка и препарата; размера таблетки; физико-химических свойств вспомогательных веществ; возможности адгезии к стенке желудка. Изменение состава оболочки или вспомогательных веществ может привести к более раннему растворению в желудке и другим малопрогнозируемым последствиям, что повысит риск негативного воздействия на слизистую желудка. В связи с этим важно быть уверенным, что препарат производится на сертифицированном оборудовании, из сертифицированных веществ, со строгим соблюдением всех технологических процессов и в соответствии с современными стандартами.

Именно таким препаратом является Лоспирин (Кусум Фарм ООО) — кишечнорастворимая форма АСК в дозе 75 мг, достаточной для обеспечения антитромбоцитарного эффекта и рекомендованной к длительному применению у пациентов высокого СС-риска. Таблетки Лоспирина имеют кислотоустойчивое покрытие нового поколения, которое надежно защищает слизистую оболочку желудка от повреждения. Производство препарата Лоспирин осуществляется в соответствии со стандартами GMP (Good Manufacturing Practice — Надлежащая производственная практика), что повышает доверие к производителю и уверенность в качестве препарата.

Прием препарата Лоспирин в дозе 75 мг/сут обеспечивает постоянную концентрацию АСК в плазме крови и устойчивый антиагрегантный эффект, что было подтверждено в проспективном исследовании, проведенном на базе кафедры фармакологии и клинической фармакологии ДМА. В этом исследовании оценивались антитромбоцитарный эффект, безопасность и переносимость препарата Лоспирин в дозе 75 мг 1 р/сут у пациентов с ишемической болезнью сердца (длительность анамнеза — от 3 до 27 лет). В числе других лабораторных методов исследования применяли пробу Дьюке (оценка времени кровотечения), оптическую агрегометрию (степень и скорость агрегации тромбоцитов) и оценивали продукцию тромбоксана A_2 .

Согласно результатам исследования на фоне приема препарата Лоспирин наблюдался выраженный

антиагрегантный эффект, что и нашло отражение в изменении указанных лабораторных показателей (рис. 1, 2, 3).

По данным исследования, Лоспирин в дозе 75 мг/сут увеличивал время кровотечения в минутах по Дьюке в 1,65 раза, и этот эффект является ожидаемым. Однако данный показатель оставался в пределах нормальных значений, что свидетельствует об эффективности и приемлемой безопасности Лоспирина.

Результаты исследования с Лоспирином позволили сделать вывод, что препарат обеспечивает эффективную антиагрегантную защиту у пациентов с ишемической болезнью сердца, которые относятся к категории высокого риска. На протяжении

28 дней наблюдения препарат хорошо переносился и не вызывал значимых побочных эффектов при применении в дозе 75 мг/сут.

Таким образом, необходимость длительного применения АСК у кардиологических пациентов высокого СС-риска обуславливает необходимость использования защищенных форм препарата для уменьшения вероятности возникновения ЖКТ-осложнений. Кишечнорастворимая форма АСК обеспечивает стабильность действующего вещества при прохождении через желудок и улучшает профиль эффективности и безопасности препарата. Препарат Лоспирин — АСК в дозировке 75 мг, который производится в Украине в соответствии с европейскими стандартами,

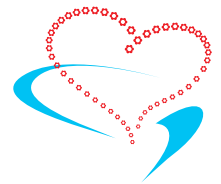
подтвердил свою эффективность и благоприятный профиль безопасности в украинском исследовании. Низкий риск побочных эффектов и приемлемая для украинских пациентов цена позволят сформировать высокую приверженность к длительному приему Лоспирина, что является важным условием для снижения СС-риска. Оптимальное соотношение цена/качество делает Лоспирин препаратом выбора для многих пациентов, нуждающихся в длительной антиагрегантной защите: с ишемической болезнью сердца, заболеванием периферических артерий, перенесших вмешательства на коронарных сосудах и других.

Подготовила **Наталья Очеретяная**



ЛОСПИРИН®

Серцю допомагає і зменшує побічну дію на шлунок!



Зроблено в Україні
для українців

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

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
ЛОСПИРИН® Р.П. МОЗ України № UA/9202/01/01. **Склад.** 1 таблетка містить кислоти ацетилсаліцилової 75 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Код АТС B01A C06. **Показання для застосування.** Первинна профілактика інфаркту міокарда у хворих на стенокардію; вторинна профілактика інфаркту міокарда; профілактика тромбозів та емболій, у тому числі у пацієнтів із підвищеним ризиком їх виникнення (після операцій на серці та судинах, коронарного шунтування); профілактика порушень мозкового кровообігу за ішемічним типом. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до ацетилсаліцилової кислоти та інших саліцилатів. Ерозивно-виразкові ураження шлунково-кишкового тракту у фазі загострення; геморагічний діатез, тромбоцитопенія, гемофілія; печінкова недостатність та оксалурія; бронхіальна астма; одночасне лікування антикоагулянтами; дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрокси. **Період вагітності і годування груддю.** Дитячий вік до 18 років. **Побічні ефекти.** Алергічні реакції: бронхоспазм, шкірні висипання; у хворих групи ризику — провокація нападів бронхіальної астми. **З боку органів травлення:** нудота, блювання, діарея; іноді, при тривалому застосуванні, можливі ерозії, виразки шлунка і дванадцятипалої кишки та шлунково-кишкова кровотеча. **З боку органів кровотворення:** тромбоцитопенія, залізодефіцитна анемія (пов'язана з кровотечами зі шлунково-кишкового тракту). **З боку статевих систем:** подовження тривалості менструації. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.**

Артеріальна гіпертензія у похилому віці: особливості перебігу та лікування

Старіння населення на сьогодні є провідною демографічною рисою як України, так й інших країн Європи. Це зумовлює широке поширення вік-залежної патології, особливо хвороб системи кровообігу, які посідають перше місце. Серед цих захворювань перш за все слід назвати артеріальну гіпертензію (АГ), яка є значущим фактором ризику розвитку тяжких серцево-судинних ускладнень – інфаркту міокарда та інсульту. Найчастіше АГ зустрічається у старших вікових групах.

Про те, з якими труднощами стикається лікар при веденні хворих похилого віку з АГ і як оптимізувати лікування цих пацієнтів, наш кореспондент бесідувала з доктором медичних наук, професором кафедри терапії і геріатрії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика Вікторією Юрївною Приходько.

Які особливості є характерними для перебігу АГ у похилому віці та які їх основні причини?

— Відомо, що з віком артеріальний тиск (АТ) поступово підвищується. Але якщо до 50–60 років зростає рівень як систолічного, так і діастолічного АТ (САТ/ДАТ), то у віці 60 років ДАТ, як правило, сягає плато і надалі залишається на одному рівні чи навіть трохи знижується, а САТ продовжує підвищуватись до 80 років у жінок і до 70 років — у чоловіків. Це зумовлює збільшення поширеності у старшому віці ізольованої систолічної АГ (ІСАГ). Частота виявлення ІСАГ серед осіб віком понад 65 років коливається від 6 до 18% серед чоловіків і від 15 до 30% серед жінок, згідно з даними різних авторів. Серед хворих з АГ віком 65–89 років дві третини припадає на ІСАГ. На сьогодні виокремлюють два типи ІСАГ:

1) «первинна» форма, яка виникає в осіб похилого і старечого віку і від початку має виключно систолічний профіль. При цьому в анамнезі немає вказівок на підвищення ДАТ;

2) «вторинна», трансформована форма, при якій відбувається поступова трансформація систоло-діастолічної АГ в ІСАГ. Клінічний перебіг хвороби малосимптомний, зменшуються частота і вираженість гіпертензивних кризів.

Розвиток ІСАГ тісно асоціюється з біологічними механізмами старіння, і основним фактором її формування є вікові атеросклеротичні зміни судинної системи, а також порушення різних видів обміну зі змінами нейрогуморальної регуляції АТ. Слід зазначити, що САТ є дуже суттєвим фактором ризику серцево-судинних ускладнень, значення якого не тільки не зменшується, а навіть помітно зростає з віком. Численні дані демонструють роль ІСАГ у розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), інсульту та підвищенні загальної смертності.

Багато дослідників вказують на ще одну особливість АГ в осіб літнього віку — лабільність АТ. Найбільш це притаманно хворим з ІСАГ і атеросклеротичними ураженнями судин. Лабільність АТ у пацієнтів похилого віку суттєво погіршує якість життя, призводить до постійного страху, що асоціюється з очікуванням підвищення чи «падіння» АТ. Унаслідок цього пацієнти припиняють регулярний прийом лікарських засобів, їх довіра до лікарів зменшується. Опис скарг хворих з лабільною гіпертензією вказує на те, що багато з них значно гірше переносять надмірне зниження АТ, аніж його підвищення. При цьому перше асоціюється з безперечними ознаками кардіоцеребрального синдрому (запаморочення, головний біль, слабкість, хиткість ходи, серцебиття, сонливість, апатія).

Погіршення реакції на гіпотензію у пацієнтів похилого і старечого віку

пояснюється у тому числі порушенням ауторегуляції, яке, ймовірно, пов'язане зі зміною тону мозкових судин у відповідь на центрально-гемодинамічні зміни. У цих пацієнтів швидке зниження АТ на тлі медикаментозної терапії може переходити за межі ауторегуляції мозкового кровообігу, отже, мозковий кровообіг знижується з усіма клінічними ознаками декомпенсованої енцефалопатії, яку клініцисти досить часто спостерігають у геріатричній клініці.

Ще одна важлива особливість — зростання у старшому віці частоти псевдогіпертензії — невідповідність рівня АТ, виміряного неінвазивним методом, справжньому інтраартеріальному АТ у бік збільшення першого (феномен Ослера). Цей феномен пояснюється морфофункціональними змінами великих судин, підвищенням їхньої жорсткості, кальцифікацією стінки. Для визначення ймовірної наявності псевдогіпертензії проводять тест Ослера (при перетисненні плечової артерії манжетю сфігмоманометра променева артерія продовжує пульсувати).

У старшому віці суттєво змінюється вегетативна регуляція серцевої діяльності. Так, зменшення щільності симпатичних сплетін у міокарді та відповідне зниження концентрації медіаторів місцевої симпатичної нервової системи супроводжуються віковим збільшенням чутливості до гуморальних впливів (зокрема, адреналіну), що зумовлює вищу чутливість міокарда старших осіб до стресорних факторів. Це може пояснювати і високу частоту «гіпертензії білого халата» у хворих старшого віку, що призводить до необхідності проведення у них добового амбулаторного моніторингу АТ для визначення справжньої АГ.

З віком зменшуються кількість і чутливість β_2 -адренорецепторів, які зумовлюють вазодилатацію, а чутливість вазоконстрикторних α_1 -адренорецепторів залишається збереженою. Це призводить до дисбалансу між вазоконстрикторною та вазодилаторною відповіддю судин у бік підвищення судинного опору зі зменшенням чутливості пресорних факторів до антигіпертензивних препаратів. Крім того, в осіб старшого віку ми спостерігаємо одразу декілька факторів, які зумовлюють незадовільний контроль АТ (ожиріння, цукровий діабет, хронічна хвороба нирок, атеросклероз, гіпертрофія лівого шлуночка, високий початковий АТ, нічне апное). Як наслідок — у похилому і старечому віці зростає частота резистентної до лікування АГ.

Особливості АГ в осіб старшого віку, а також гетерогенність старечого популяції (як клінічна, так і гемодинамічна) спричиняють не тільки зміни ефективності антигіпертензивної терапії, а й зростання кількості непередбачених реакцій і побічних дій ліків. Враховуючи ці обставини, підібрати пацієнтам похилого і старечого віку адекватну терапію, яка б ефективно контролювала АТ, запобігала розвитку ускладнень і при цьому не мала негативного впливу на регіонарну гемодинаміку, є досить складним завданням.

Слід пам'ятати, що швидкодіючі антигіпертензивні препарати у високих дозах забезпечують ефективний контроль гіпертензивних кризів. Але основним у терапії

хворих з АГ у похилому і старечому віці має бути «м'яке» лікування, яке запобігає підвищенню АТ без зменшення перфузії життєво важливих органів (головного мозку, серця, нирок), і ця позиція відображена у сучасних європейських рекомендаціях щодо лікування АГ.

Які саме принципи лікування літніх хворих зазначено в останній версії керівництва з діагностики та лікування АГ Європейського товариства кардіологів?

— Позиція європейських експертів щодо стратегії ведення цих пацієнтів є такою.

• Антигіпертензивна терапія в осіб віком понад 60 років призводить до зменшення частоти серцево-судинних ускладнень і смертності.

• Переваги антигіпертензивної терапії в осіб віком понад 80 років ще слід оцінити. Але ефективну антигіпертензивну терапію, яка добре переноситься хворим, відмінити не слід.

• Хворим похилого та старечого віку <80 років з рівнем САТ ≥ 160 мм рт. ст. рекомендовано зниження зазначеного показника до рівня 140–150 мм рт. ст.

• У пацієнтів похилого віку в задовільному стані може бути доцільним зниження САТ <140 мм рт. ст., тоді як у пацієнтів старечого віку в незадовільному стані цільові значення САТ можна обирати залежно від індивідуальної переносимості.

• В осіб віком понад 80 років з вихідним САТ ≥ 160 мм рт. ст. рекомендовано знижувати цей показник до 140–150 мм рт. ст. за умови, що вони перебувають у задовільному фізичному та психічному стані.

Таким чином, починати лікування пацієнтів віком >80 років треба дуже обережно, враховуючи можливість порушення ауторегуляції, наявності кардіоцеребрального синдрому і посилення явищ ішемії на тлі швидкого зниження АТ. Але вік >80 років не є підставою для відмови від антигіпертензивної терапії, особливо якщо хворий має досвід попереднього успішного лікування.

Враховуючи вищезазначене, як обрати препарат або комбінацію препаратів для лікування пацієнтів з АГ похилого та старечого віку?

— Антигіпертензивна терапія в пізньому онтогенезі, як ніколи, потребує індивідуалізованих підходів. Щодо окремих препаратів доведено, що всі основні групи препаратів (діуретики, бета-адреноблокатори — БАБ, антагоністи кальцію — АК, інгібітори АПФ — ІАПФ і сартани) в порівнюваних терапевтичних дозах знижують АТ приблизно однаково, але можуть мати різний вплив на частоту ускладнень з боку різних органів-мішеней. Це стосується БАБ, які продемонстрували значно менший вплив на профілактику інсультів порівняно з іншими групами антигіпертензивних препаратів. Перевагу у профілактиці інсультів традиційно мають дігдропіридинові АК. В осіб літнього віку діуретики поряд з високою антигіпертензивною ефективністю зменшують жорсткість і збільшують пружність аорти, знижують можливий ризик розвитку серцевої недостатності.



В.Ю. Приходько

Традиційно препаратами вибору для пацієнтів похилого віку є тіазидні діуретики й АК дігдропіридинового ряду тривалої дії, які особливо показані при ІСАГ. Високу ефективність продемонстрували також ІАПФ і сартани. Водночас вибір препарату першої лінії для лікування осіб літнього віку насамперед має залежати від наявності різних факторів ризику, ураження органів-мішеней (цереброваскулярні захворювання, стенокардія, інфаркт міокарда, застійна серцева недостатність, нефропатія, ретинопатія), загального стану. У таблиці наведено стани, при яких бажано призначати препарат тієї чи іншої групи, а також протипоказання до їх застосування.

На підставі отриманих у численних дослідженнях даних був зроблений висновок про необхідність поєднання двох і більше препаратів для досягнення цільового рівня АТ ≤ 140 мм рт. ст. в осіб літнього віку. Це зумовлено високою часткою резистентної АГ у літніх хворих і необхідністю впливати на різні ланки регуляції АТ. Оптимальними комбінаціями в цих пацієнтів можуть бути блокатори ренін-ангіотензинової системи — РАС (ІАПФ або БАБ) з АК або діуретиком.

Призначаючи лікування літнім хворим, слід враховувати деякі вікові особливості, які можуть впливати на переносимість і ефективність окремих класів антигіпертензивних препаратів. Так, з віком відбувається зменшення щільності симпатичних сплетін у міокарді та відповідне зменшення концентрації медіаторів місцевої симпатичної нервової системи. Цей процес супроводжується віковим збільшенням чутливості до гуморальних впливів (зокрема, адреналіну), що зумовлює підвищену чутливість міокарда старших осіб до стресорних факторів, наприклад розвитку порушень ритму, ішемічних ушкоджень навіть при незначному психоемоційному чи фізичному навантаженні. У зв'язку з цим БАБ відіграють профілактичну роль і запобігають стрес-асоційованим порушенням ритму і гіпертензивним кризам, хоча антигіпертензивна ефективність цих препаратів у пацієнтів старших вікових груп може зменшуватися. Загалом прогностична ефективність БАБ у літніх хворих дещо менша, ніж ІАПФ, сартанів і АК. Це зумовлено перш за все меншою здатністю БАБ знижувати центральний АТ (ЦАТ) при схожому з іншими препаратами зниженні САТ на плечовій артерії. Але для сучасних БАБ з додатковими вазодилатуючими властивостями (карведилол і небіволол) доведено здатність знижувати ЦАТ. Отже, здатність зменшувати частоту серцево-судинних подій у карведилолу

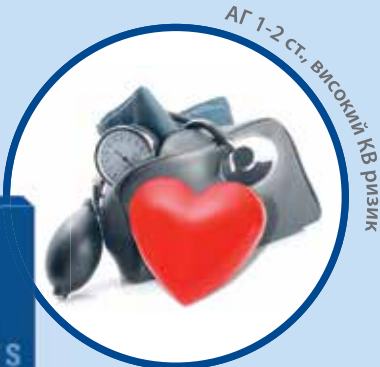
Продовження на стор. 50.



ДЛЯ КАРДІОЛОГІЇ

Хартил®

РАМІПРИЛ



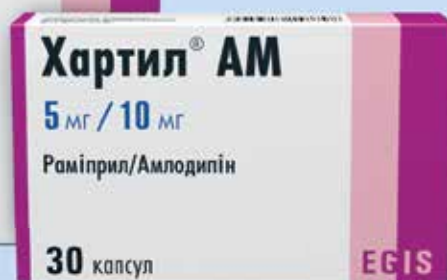
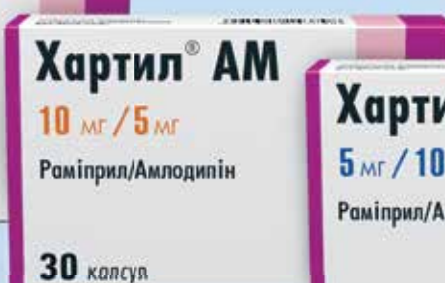
Хартил®-Н

РАМІПРИЛ+ГІДРОХЛОРОТІАЗИД



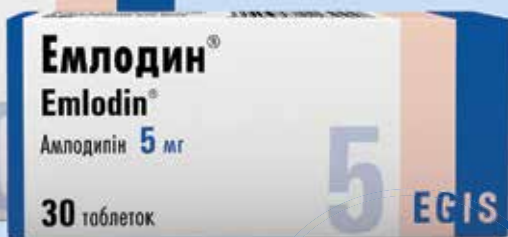
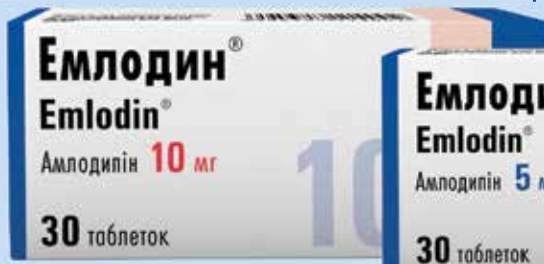
Хартил® АМ

РАМІПРИЛ+АМЛОДИПІН



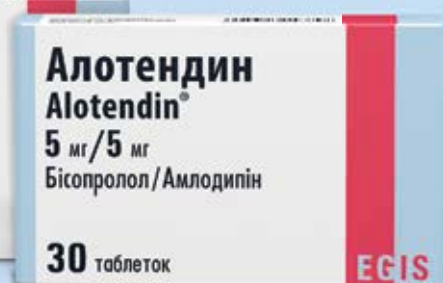
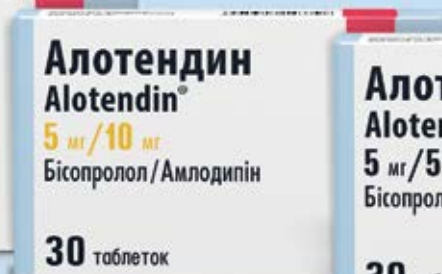
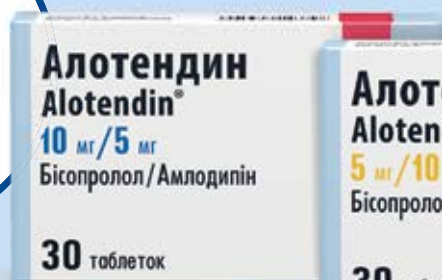
Емлодин

АМЛОДИПІН



Алотендин

БІСОПРОЛОЛ+АМЛОДИПІН



Таллітон

КАРВЕДИЛОЛ



АГ – артеріальна гіпертензія
КВ ризик – кардіо-васкулярний ризик
САГ – систолічна артеріальна гіпертензія
ДАТ – діастолічний артеріальний тиск
ІХС – ішемічна хвороба серця
ХСН – хронічна серцева недостатність

Препарати мають протипоказання та побічні ефекти.

Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Відпускається за рецептом лікаря. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.

Хартил. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Код АТХ C09A A05. Р.П. № UA/3196/01/02–04. Побічні реакції: головний біль, запаморочення, непродуктивний кашель, артеріальна гіпотензія.

Хартил Н. Інгібітори АПФ та діуретики. Код АТХ C09B A05. Р.П. UA/6486/01/01–02. Побічні реакції: знервованість, роздратованість, тривога, збудження, агресивність, підвищена моторна активність, порушення сну.

Хартил АМ. Інгібітори АПФ та блокатори кальцевих каналів. Код АТХ C09B B07. Р.П. № UA/13634/01/02, UA/13635/01/01, UA/13636/01/01. Побічні реакції: головний біль, запаморочення, непродуктивний кашель, артеріальна гіпотензія (рамиприл); сонливість, набряки, головний біль (амлодипін) та інші.

Алотендин. Селективні бета-блокатори та інші гіпотензивні засоби. Код АТХ C07 FB. Р.П. № UA/11609/01/01, № UA/11609/01/03, № UA/11609/01/04. Побічні реакції: головний біль, запаморочення, стомленість, які часто зникають протягом 1–2 тижнів від початку лікування.

Емлодин. Селективні антагоністи кальцію з переважним впливом на судини. Амлодипін. Код АТХ C08C A01. Р.П. № UA/6382/01/01–03. Побічні реакції: сонливість, запаморочення, головний біль, артеріальна гіпотензія, біль в животі, нудота, набрякання гомілок, стомленість, астения та інші.

Таллітон. Блокатори альфа- та бета-адренорецепторів. Карведилол. Код АТХ C07C G02. Р.П. № UA/0947/01/01–03. Побічні реакції: головний біль, сонливість, стомлюваність, гіпотензія, брадикардія, артеріальна гіпотензія, нудота, пронос, алергічна екзантема.

Виробник: Фармацевтичний завод ЕГІС/EGIS Pharmaceuticals PLC, Hungary.

Представництво «ЕГІС ФАРМАС'ЮТІКАЛС ПЛС» в Україні:

04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.

Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



Артеріальна гіпертензія у похилому віці: особливості перебігу та лікування

Продовження. Початок на стор. 48.

і небіволулу може бути більшою, ніж у БАБ першого покоління. Тому в осіб старшого віку слід надавати перевагу препаратам з додатковими вазодилатуючими властивостями – небіволулу і карведилолу.

До речі, ЦАТ, який є важливим предиктором серцево-судинних ускладнень і смертності, на сьогодні приділяється багато уваги. Підвищення ЦАТ у літніх пацієнтів є відображенням збільшення жорсткості артерій, тому дуже важливо, щоб антигіпертензивні засоби позитивно впливали на еластичність артеріальної стінки.

БАБ не розглядають як препарати вибору в осіб літнього віку, але у складі комплексної терапії в якості препаратів третьої-четвертої лінії при незадовільному контролі АГ, наявності симптомів гіперсимпатикотонії, суправентрикулярній тахікардії й екstrasистолії ці засоби є незамінними.

У літніх пацієнтів з АГ лікар також обов'язково має звертати увагу на функцію нирок. Розвиваючись досить повільно, ураження нирок при АГ протягом тривалого часу залишається непоміченим, тому що не викликає у хворого відчуття дискомфорту і тільки на пізніх стадіях проявляється клінічними симптомами, коли корегувати порушення значно тяжче. Труднощі лікування АГ, яка поєднується з ураженням нирок, спонукають вчасно виявляти початкові порушення ниркової функції та призначати антигіпертензивні препарати, які мають виражений нефропротекторний ефект, зокрема ІАПФ і сартани.

На які ще моменти слід звертати увагу при лікуванні літніх хворих?

– В осіб похилого віку слід обережно і під контролем призначати комбінації препаратів. Так, одночасне призначення БАБ з дигідропіридиновими АК може спричинити ортостатичну гіпотензію і прогресування серцевої недостатності. Одночасний прийом БАБ і нітратів може призводити до посилення ортостатичних коливань АТ, що здатне спричинити падіння хворого.

Щодо режиму прийому препаратів, то у старших осіб слід віддавати перевагу не одно-, а дворазовому прийому антигіпертензивних засобів (коли добова доза ділиться на 2 прийоми). Прийом препарату на ніч сприяє поліпшенню контролю АТ упродовж доби та його зниженню в особливо небезпечний нічний та ранній ранковий час. При резистентній АГ оптимальною є схема лікування, яка включає дворазовий прийом препаратів протягом доби, один з яких має бути перед нічним сном.

Треба звернути увагу, що прийом певних лікарських засобів з приводу супутньої патології може суттєво зменшити ефективність антигіпертензивної терапії. До таких препаратів належать: нестероїдні протизапальні засоби – НПЗЗ (зменшення антигіпертензивного ефекту, перш за все діуретиків, меншою мірою дигідропіридинів і сартанів); симпатоміметики (застосування крапельних форм симпатоміметиків при нежиті може помітно послабити гіпотензивну дію БАБ); стимулятори центральної нервової системи (метилфенідат, дексметилфенідат, амфетаміни, модафініл), еритропоетин,

кортикостероїди, деякі рослинні препарати (солодка, хвойник).

У хворих літнього віку найбільш актуальним є поєднання антигіпертензивних препаратів з НПЗЗ і кортикостероїдами.

Слід пам'ятати, що поєднання дигідропіридинових АК з дигоксином призводить до збільшення концентрації останнього майже на 50%, що потребує моніторингу ЕКГ і корекції дози серцевого глікозиду. Одночасний прийом АК і теофіліну спричиняє збільшення токсичності останнього, а поєднання їх з хінідином нерідко призводить до гіпотензії. Тіазидні діуретики в комплексі з оральними гіпоглікемічними засобами зменшують ефективність останніх, а при поєднанні з БАБ можуть призвести до значного підвищення рівня глюкози у крові. Тривалий прийом БАБ у комбінації з тіазидними діуретиками зумовлює збільшення ризику розвитку цукрового діабету. Порушенню електролітного балансу крові сприяє одночасний прийом тіазидів з кортикостероїдами (гіпокаліємія) і з антацидними препаратами (гіперкаліємія).

Комбінація тіазидів з ІАПФ вважається раціональною, але може викликати значну ортостатичну гіпотензію в якості ефекту першої дози у пацієнтів похилого віку, тому, якщо хворому показані саме діуретики, іноді варто починати з монотерапії ІАПФ або сартанами, а потім приєднувати діуретик. Деякі антигіпертензивні препарати, впливаючи на центральну симпатичну активність, можуть викликати депресії. Це притаманно резерпіну і ліпофільним БАБ.

Особлива увага має приділятися можливим побічним діям антигіпертензивних препаратів, проте іноді розпізнати побічні ефекти препаратів досить складно, оскільки симптоматика слабко виражена і спочатку мало відрізняється від проявів основного чи супутнього захворювання.

Призначаючи лікування старшій особі, клініцист має пам'ятати, що рівні АТ, при яких може спостерігатися погіршення регіонарного кровопостачання, індивідуальні для кожного хворого. Деякі літні пацієнти досить добре переносять зниження АТ до рівня 120/80 мм рт. ст., тоді як інші відчувають погіршення стану при зменшенні АТ до 140/90 мм рт. ст. Тому лікування старших осіб має бути обережним, орієнтованим передусім на клінічний стан хворого, а збільшення доз препаратів – поступовим.

Які питання щодо контролю АТ у пацієнтів похилого віку на сьогодні є предметом дискусій?

– Дискутується, наприклад, питання про необхідність безперервної терапії у хворих старшого віку. В літературі є дані про можливість підтримання АТ на нормальному рівні у старших осіб навіть після відміни антигіпертензивної терапії. Імовірність збереження нормального рівня АТ через 12 міс після припинення антигіпертензивної терапії була більшою у похилому віці, аніж у старечому, а також у пацієнтів з нижчим САТ на тлі лікування.

Досі не до кінця вирішеним залишається питання про необхідність, доцільність і наслідки антигіпертензивної терапії у дуже літніх (віком понад 80 років) осіб. Фінське дослідження, проведене серед контингенту осіб віком 75-85 років, свідчило про деяке зниження АТ у цих хворих протягом наступних 5 років. При цьому чим вищим був вихідний рівень АТ, гіперхолестеринемія і вираженість гіпертрофії лівого шлуночка, тим більшою мірою знижувався АТ протягом часу спостереження. Дослідники звернули увагу на зв'язок підвищеної летальності старших хворих зі ступенем зниження ДАТ при вимірюванні стоячи. Схожі результати продемонстрували й американські дослідження (NHANES I, II, III). Деякі дослідження

виявили збільшення летальності дуже літніх осіб з нижчим рівнем АТ. Про роль антигіпертензивної терапії в старості свідчать і результати, отримані у дослідженнях EWPHE і STOP. Останні показали, що серцево-судинна смертність при активній терапії АГ у старших пацієнтів зменшується меншою мірою, ніж у молодих. Таким чином, складається враження про менший руйнуючий вплив підвищеного АТ на організм пацієнтів похилого віку. Однак результати дослідження SHEP не підтвердили цих даних, а, навпаки, свідчили про досить значний вплив антигіпертензивного лікування на серцево-судинну смертність у старших осіб.

Незважаючи на досягнення доказової медицини, до сьогодні ще остаточно не з'ясовано, до яких меж бажано знижувати ДАТ у старших пацієнтів. Ретроспективний аналіз дослідження SHEP (1999) показав, що при лікуванні хворих похилого віку з ІСАГ зниження ДАТ до рівня ≤ 70 мм рт. ст. спричиняє збільшення ступеня ризику серцево-судинних ускладнень і погіршує прогноз.

На підставі вищезазначеного можна сформулювати рекомендації щодо призначення антигіпертензивної терапії літнім хворим з підвищеним АТ.

1. Перш за все слід виключити «гіпертензію білого халата» та дослідити добовий профіль АГ для виключення надмірного нічного зниження АТ. Якщо останнє спостерігається, то призначити препарати короткої дії для контролю гіпертензії протягом дня.

2. Упевнитись у відсутності «псевдогіпертензії» шляхом проведення проби Ослера.

3. Виключити можливість ортостатичної гіпотензії до і на тлі лікування (ортостатична проба). Це дасть змогу запобігти виникненню ускладнень з боку центральної нервової системи.

4. Лікування не має бути передчасним (коли симптоми маловиражені, неспецифічні, а користь лікарських засобів сумнівна). Починати завжди треба з немедикаментозних методів (зниження маси тіла, обмеження споживання солі, фізичні вправи тощо).

5. Перед призначенням препаратів необхідно оцінити наявність у пацієнта факторів, що підвищують ризик виникнення ускладнень (хвороби печінки та нирок, серцева недостатність, прогресуюче зменшення маси тіла, гіпоальбумінемія, порушення кровопостачання мозку).

6. Починати лікування бажано з низьких доз препаратів, підбираючи мінімально достатні для отримання ефекту. Зменшення рівня АТ має бути поступовим і відбуватися під контролем ЕКГ, загального і неврологічного стану хворого.

7. Оптимальним (цільовим) слід вважати найнижчий рівень АТ, який добре переноситься хворим.

8. Для профілактики серцево-судинних ускладнень основне значення має відповідність доказової бази препарату клінічній картині, а також його антигіпертензивний ефект.

9. Бажано використовувати препарати з кількома шляхами метаболізму й екскреції, призначаючи їх у зручній для пацієнта формі. Оптимальним є дворазовий прийом антигіпертензивних препаратів (ранок і вечір).

10. Слід вести щоденник стану хворого і нотатки використаних лікарських засобів (особливо, коли пацієнт виконує призначення декількох лікарів різних спеціальностей).

Головним правилом терапії АГ в осіб літнього віку можна вважати індивідуальний підхід, що забезпечує найбільшу ефективність і безпечність антигіпертензивного лікування.

Підготувала **Наталія Очеретяна**



Таблиця. Вибір антигіпертензивного препарату у літніх пацієнтів з АГ		
Клас препаратів	Бажано призначати	Призначати з обережністю, зважаючи на побічні ефекти
Тіазидні діуретики і тіазидоподібні діуретики	Застійна серцева недостатність, ізольована систолічна гіпертензія	Подагра, ШКФ < 30 мл/хв (для тіазидних діуретиків)
Петльові діуретики	Ниркова недостатність, застійна серцева недостатність (в якості діуретичної терапії, яка підсилює антигіпертензивний ефект)	Гіпокаліємія, асоційована з порушеннями ритму серця
Діуретики – антагоністи альдостерону	Застійна серцева недостатність, кардіальний цироз печінки, після інфаркту міокарда, фібриляція передсердь	Ниркова недостатність, гіперкаліємія
БАБ	Стенокардія, після інфаркту міокарда, тахіаритмії, застійна серцева недостатність (ретельне титрування дози після досягнення у хворого із серцевою недостатністю стабільності гемодинаміки в умовах стаціонару)	Бронхіальна астма, атріовентрикулярна блокада 2 або 3 ступеня. Обережно при захворюваннях периферичних судин, цукровому діабеті, хронічних обструктивних захворюваннях легень
АК (дигідропіридини)	ІСАГ, стенокардія, захворювання периферичних судин, атеросклероз сонних артерій, атеросклероз ниркових артерій	Тахіаритмії, застійна серцева недостатність
АК (дилтіазем, верапаміл)	Стенокардія, суправентрикулярна тахікардія, атеросклероз сонних артерій	Атріовентрикулярна блокада 2 або 3 ступеня, застійна серцева недостатність
ІАПФ	Застійна серцева недостатність, дисфункція лівого шлуночка, після інфаркту міокарда, гіпертензивна нефропатія, нефропатія при цукровому діабеті, протеїнурія, мікроальбумінурія	Гіперкаліємія, білатеральний стеноз ниркових артерій
Блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА, сартани)	Застійна серцева недостатність, дисфункція лівого шлуночка, після інфаркту міокарда, гіпертензивна нефропатія, нефропатія при цукровому діабеті, протеїнурія, мікроальбумінурія, кашель на тлі застосування ІАПФ	Гіперкаліємія, білатеральний стеноз ниркових артерій
Альфа-адреноблокатори	Доброякісна гіперплазія передміхурової залози, гіперліпідемія	Ортостатична гіпотензія, застійна серцева недостатність

Примітка. ШКВ – швидкість клубочкової фільтрації.

Диабетология: что нового в клинических рекомендациях?

В последнее время вниманию медицинской общественности были представлены обновления сразу нескольких клинических руководств по диагностике и лечению сахарного диабета (СД) и его осложнений, а также некоторые новые рекомендации. Рассказать о нововведениях мы попросили ведущего диабетолога нашей страны, члена-корреспондента НАМН Украины, главного внештатного специалиста МЗ Украины по специальности «Эндокринология», заведующего кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Бориса Никитича Маньковского.

Новое в стандартах ADA-2016
по диагностике и лечению СД



Традиционно в начале каждого года свое клиническое руководство обновляет Американская диабетическая ассоциация (ADA). Впервые эта организация опубликовала рекомендации в 1989 году, когда доказательная медицина только зарождалась. Этот первый документ содержал всего четыре страницы текста и 10 пунктов литературы и основывался преимущественно на мнении экспертов. Сегодня это объемное и очень подробное клиническое руководство, составленное с учетом сотен клинических испытаний и метаанализов и признанное одним из наиболее авторитетных гайдлайнов в нашей области медицины.

Обновление 2016 года в первую очередь сосредоточено на адаптации рекомендаций по лечению диабета для отдельных групп населения (этнических, культурных, социально-экономических, возрастных, с различными сопутствующими заболеваниями и патологическими состояниями — когнитивной дисфункцией, психическими нарушениями, ВИЧ и т.д.).

Что касается диагностики СД, то сделан особый акцент на том, что все рекомендуемые диагностические тесты — уровень глюкозы в плазме натощак, концентрация глюкозы в плазме через 2 часа после перорального теста на толерантность к глюкозе и гликозилированный гемоглобин (HbA_{1c}) — являются равноценными для установления диагноза СД. Эксперты ADA полагают, что скрининг на СД 2 типа должен проводиться для всех взрослых, достигших возраста 45 лет, независимо от индекса массы тела (ИМТ), а для лиц с избыточным весом — в любом возрасте.

В этом году ADA обновила также некоторые положения по профилактике сердечно-сосудистых осложнений при СД. В частности, вводится новый и более специфичный термин «атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание» (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) вместо «сердечно-сосудистого заболевания» (cardiovascular disease, CVD).

Кроме того, теперь рекомендуется рассмотреть вопрос о назначении аспирина для женщин с СД в возрасте 50 лет и старше, которые имеют по крайней мере один дополнительный фактор риска (раннее развитие сердечно-сосудистых заболеваний в семейном анамнезе, курение, наличие артериальной гипертензии, дислипидемии или альбуминурии), но не подвержены повышенному риску кровотечений. Ранее такая рекомендация касалась женщин 60 лет и старше, однако новые исследования показывают, что риск атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания и инсульта у женщин с СД старше 50 лет как минимум эквивалентен таковому у мужчин или, возможно, даже выше. Лица с СД в возрасте до 50 лет, но с множественными факторами риска сердечнососудистых заболеваний, такими как ожирение и артериальная гипертензия, также могут получить пользу от регулярного приема аспирина.

В новой версии рекомендаций появилось указание на то, что добавление эзетимиба (селективный ингибитор абсорбции холестерина) к средним дозам статинов может обеспечить дополнительные преимущества

у некоторых пациентов с СД и дислипидемией. Это касается как больных, которые не переносят лечение статинами в высоких дозах, но нуждаются в более интенсивной липидснижающей терапии, так и лиц, недавно перенесших острый коронарный синдром и имеющих уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) больше 50 мг/дл. В качестве еще одного вспомогательного липидснижающего средства в дополнение к статинам у пациентов с СД и высоким сердечно-сосудистым риском, которые требуют дополнительного снижения холестерина ЛПНП, ADA предлагает рассмотреть ингибиторы PCSK9 (эволокумаб, алирокумаб), поскольку эти препараты продемонстрировали среднее снижение холестерина ЛПНП в пределах от 36 до 59%. В Украине эти препараты пока недоступны, а вот эзетимиб на нашем рынке уже есть.

В 2016 г. в руководстве появился новый раздел, включающий рекомендации по лечению ожирения у пациентов с СД 2 типа, в том числе в отношении модификации образа жизни, фармакотерапии и бариатрической хирургии.

Термин «нефропатия» был заменен определением «диабетическая болезнь почек» для того, чтобы еще больше сфокусировать внимание на том, что именно СД лежит в основе этого осложнения.

На основании результатов новых исследований уточняется, что для лечения диабетического макулярного отека интравитреальные инъекции анти-VEGF препаратов (пегапганиб, бевацизумаб) эффективнее, чем лазерная терапия, в отношении замедления снижения зрения и его улучшения.

Что касается пациентов детского возраста, то теперь ADA рекомендует проводить исследование липидного профиля у детей с 10 лет, а не с 2 лет, как ранее.

Целевой уровень HbA_{1c} у беременных был немного ослаблен с <6 до 6-6,5%, а также подчеркивается необходимость индивидуального подхода к его определению в зависимости от особенностей клинической ситуации, в частности склонности пациентки к гипогликемии.

В обновленном документе подробно описывается связь между наличием СД и развитием психических заболеваний. Подчеркивается, что риск развития шизофрении, биполярного расстройства и депрессии у пациентов с СД в 1,7 раза выше, чем у людей без диабета. И наоборот, распространенность СД 2 типа у лиц с шизофренией, биполярным расстройством и депрессией в 2-3 раза выше, чем в общей популяции.

Значительное внимание уделено внедрению информационных и цифровых технологий в систему оказания медицинской помощи при СД и для его профилактики, включая социальные сети, дистанционное обучение, мобильные приложения и т.д.

Наконец, эксперты ADA призывают больше не использовать термин «диабетик» как неэтичное, поскольку, по их мнению, «диабет не определяет человека». Вместо этого следует применять определение «пациент с диабетом».

Обновления консенсуса AACE/ACE
по лечению СД 2 типа в 2015 и 2016 гг.



Американская ассоциация клинических эндокринологов (AACE) и Американская коллегия эндокринологии (ACE) впервые представили свой консенсус по лечению СД 2 типа в 2013 году. В 2015 году увидела свет его обновленная



Б.Н. Маньковский

версия, учитывающая новые данные доказательной медицины, а вскоре документ был еще раз дополнен и с изменениями представлен в январе 2016 года.

Основным отличием алгоритма для лечения СД 2 типа, предложенным AACE/ACE, от других рекомендаций является более широкий выбор препаратов для первой линии терапии. Среди возможных вариантов метформин стоит на первом месте и имеет наибольшую силу рекомендаций, однако согласно этому алгоритму врач может выбрать и другие препараты для стартовой монотерапии, с обязательным учетом особенностей клинической ситуации и преимуществ/недостатков разных классов сахароснижающих средств.

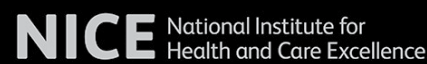
Что касается изменений в алгоритме сахароснижающей терапии, то с 2015 года ингибиторы SGLT-2 больше не рассматриваются в качестве таких препаратов, которые «следует использовать с осторожностью», как в варианте 2013 года, и сегодня они считаются третьим по счету, а не пятым, как ранее, вариантом для монотерапии. Также они рекомендованы для добавления к препарату первой линии наряду с агонистами глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).

Как и в новых рекомендациях ADA, в консенсусе AACE/ACE-2015 появился отдельный раздел по лечению ожирения. Руководство AACE/ACE при ведении лиц с избыточной массой тела и ожирением предлагает ориентироваться не на ИМТ, как ранее, а на осложнения. Что касается медикаментозной терапии ожирения, то к рекомендованным в 2013 году фентермину, орлистату, лоркасерину и фентермину/топирамату замедленного высвобождения в 2015 году были добавлены лираглутид и налтрексон/бупропион. Фармакотерапию следует рассмотреть у пациентов с ИМТ ≥ 27 кг/м² и сопутствующими заболеваниями.

В 2015 году эксперты AACE/ACE включили в свои рекомендации по коррекции дислипидемии эзетимиб и привели результаты исследования IMPROVE-IT. В этом клиническом испытании эзетимиб у лиц с СД, которые составляли 27% от общей когорты, обеспечил снижение риска ASCVD на 14,4% (p=0,023). В 2016 году в раздел по липидснижающей терапии были добавлены ингибиторы PCSK9.

В 2016 году в консенсус AACE/ACE был включен новый раздел по модификации образа жизни, причем речь в нем идет не только о диете и физической нагрузке, но и об адекватном режиме сна, отказе от курения, психологической поддержке и консультациях специалистов по психическому здоровью.

Рекомендации NICE-2015 по лечению СД



Не с первой попытки удалось утвердить рекомендации по лечению СД 2 типа Национального института здоровья и качества медицинской помощи (NICE) Великобритании. Опубликованный в начале 2015 года

Продолжение на стр. 52.

Диабетология: что нового в клинических рекомендациях?

Продолжение. Начало на стр. 51.

вариант рекомендаций вызвал шквал критики. Британские клиницисты были возмущены тем, что репаглинид был рекомендован как основная альтернатива метформину при его непереносимости или противопоказаниях к назначению, а также как препарат второй линии в комбинации с метформином. Эксперты обратили внимание на то, что репаглинид характеризуется высоким риском гипогликемии и прибавки веса, а также должен приниматься три раза в сутки перед едой, что негативно сказывается на комплаенсе. Кроме того, пиоглитазон был рекомендован в качестве основного препарата второй линии в комбинации с метформином. В то же время в руководстве даже не упоминались новые сахароснижающие препараты — ингибиторы SGLT2. Многие эксперты выступили с заявлениями, что такие рекомендации в лучшем случае будут игнорироваться, а в худшем могут нанести вред пациентам. NICE возобновил консультации по проекту и дважды вносил в него коррективы, убрав наиболее неоднозначные рекомендации.

Окончательный вариант, представленный в декабре 2015 года, вроде бы устроил медицинскую общественность Великобритании, хотя и не без замечаний. Из спорных осталась рекомендация интенсифицировать лечение, если на фоне монотерапии уровень HbA_{1c} составляет 7,5% или выше. Многие эксперты считают, что интенсифицировать лечение нужно уже при показателе 7%, особенно у относительно молодых пациентов без серьезных сопутствующих заболеваний.

Еще один спорный момент касается инсулинотерапии при СД 2 типа. Британское руководство рекомендует базальный человеческий инсулин как основной препарат, а аналоги — как альтернативу у тех пациентов, которые не достигают контроля или испытывают частые эпизоды гипогликемии на стандартной инсулинотерапии. Это положение не нравится представителям общественного диабетического движения.

В целом это руководство, как и рекомендации других авторитетных организаций, делает все больший акцент на индивидуализации лечения. Сопутствующие заболевания, риск полипрагмазии и ожидаемая продолжительность жизни должны быть учтены при принятии решений относительно целей и схем лечения.

Новый консенсус AACE/ACE-2016 по мониторингу гликемии в амбулаторных условиях



Также в начале текущего года AACE и ACE представили еще один, совершенно новый согласительный документ, посвященный вопро-

сам мониторинга уровня глюкозы крови в домашних условиях. Точные данные таких измерений помогают улучшить контроль диабета и предотвращать развитие гипогликемии. Следует напомнить, что Агентство по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) выдвигает очень строгие требования к устройствам для самоконтроля гликемии. Так, согласно рекомендациям FDA 2014 года допускается, чтобы не более 5% измерений были вне диапазона погрешности ($\pm 15\%$), и только 1% измерений могут отклоняться более чем на 20%.

В консенсусе AACE и ACE изложена история мониторинга содержания глюкозы в крови, актуальные рекомендации по использованию глюкометров и тест-полосок, принципы непрерывного мониторинга уровня глюкозы (CGM). Основной идеей этого научного соглашения является «эффективный мониторинг», то есть определяющий терапевтические решения, а не «мониторинг ради мониторинга». То есть и врач, и пациент должны понимать, с какой целью они проверяют уровень глюкозы в тот или иной момент времени, а также какие результаты требуют изменений в терапии или образе жизни.

Для амбулаторного самоконтроля гликемии даны следующие рекомендации в различных группах пациентов:

- взрослые с СД 1 типа: по крайней мере 2 раза в день и до 6-10 раз в день, в том числе перед едой, иногда после приема пищи, перед тренировкой или вождением автомобиля, перед сном; CGM рекомендуется, особенно для пациентов с тяжелой гипогликемией в анамнезе или нечувствительности к гипогликемии;
- дети с СД 1 типа: по крайней мере 4 раза в день, в том числе перед едой и перед сном, а также иногда через 1-2 часа после еды, в течение ночи, до и после физических упражнений; рекомендации по CGM такие же, как и у взрослых;
- пациенты с СД 2 типа, получающие инсулин, производные сульфонилмочевины и глиниды: при интенсивной инсулинотерапии — натошак, перед едой, перед сном, периодически в середине ночи; при менее интенсивных сахароснижающих режимах — реже; данные о CGM у этих больных ограничены;
- пациенты с СД 2 типа с низким риском гипогликемии: ежедневный мониторинг уровня глюкозы в крови не рекомендуется, хотя периодические измерения, сделанные после приема пищи и перед сном, могут помочь пациентам понять, как питание и физические упражнения влияют на уровень глюкозы в крови; нет рекомендаций по CGM.
- пациентки с гестационным СД: для тех, кто не получает инсулин, — натошак и через 1 час после приема пищи; при инсулинотерапии — натошак, до и через 1 час после приема пищи; данные о преимуществах CGM ограничены, однако он может быть полезен у женщин, получающих инсулин.

Новые американские рекомендации по скринингу предиабета и СД 2 типа 2016 г.



Стоит обратить внимание и на новое руководство по скринингу СД 2 типа, представленное Американской рабочей группой по профилактическим мероприятиям (USPSTF) в январе текущего года. Хотя нет четких подтверждений того, что скрининг СД 2 типа улучшает долгосрочные исходы, есть определенные доказательства эффективности раннего начала терапии в отношении предупреждения и замедления прогрессирования диабетических осложнений, а также возможности снижения риска развития СД 2 типа у лиц с ожирением и/или предиабетом с помощью модификации образа жизни.

Ранее USPSTF рекомендовала проведение скрининга на наличие СД только у взрослых с артериальной гипертензией, а сейчас — в рамках комплексной оценки сердечно-сосудистого риска у всех лиц в возрасте от 40 до 70 лет с ИМТ ≥ 25 кг/м². Диагностические тесты у лиц из группы риска следует проводить каждые три года.

Обновленный консенсус ADA/АНА-2015 по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД



СД является важнейшим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а они, в свою очередь, — самой распространенной причиной смерти взрослых с СД, что подчеркивает необходимость агрессивной коррекции факторов кардиоваскулярного риска у больных диабетом. Во второй половине прошлого года ADA и Американская кардиологическая ассоциация (АНА) выпустили новый консенсус по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2 типа, который представляет собой обновление предыдущей версии от 2007 г.

Настоящее соглашение подробно рассматривает различные аспекты ведения больных СД 2 типа, включая модификацию образа жизни, нормализацию массы тела, применение ацетилсалициловой кислоты, контроль уровня гликемии, артериального давления и липидов крови.

Комментируя проделанную ими работу, авторы документа отметили, что с 2007 г. произошли значительные изменения всех основных аспектов помощи пациентам с СД. Например, в 2007 г. еще велась дискуссия о целесообразности еще большего снижения целевого уровня HbA_{1c}. Однако в 2008 г. были опубликованы результаты сразу трех крупных исследований по оценке эффективности и безопасности интенсивного контроля гликемии — ACCORD, ADVANCE и VADT, которые дали на обсуждаемый вопрос отрицательный ответ. Стало ясным, что с точки зрения профилактики кардиоваскулярных осложнений при СД контроль гликемии не является основной целью, а чрезмерно агрессивная сахароснижающая терапия даже может быть опасной. На сегодня целевой уровень HbA_{1c} для большинства пациентов составляет менее 7%.

Также изменились рекомендации в отношении контроля артериального давления, целевой уровень которого был повышен с 130/80 до 140/90 мм рт. ст. В основу этого изменения легли результаты гипотензивной ветви исследования ACCORD (2010), в которой было показано, что целевой уровень 130/80 мм рт. ст. не дает дополнительных преимуществ и при этом сопряжен с повышенным риском нежелательных явлений. Хотя следует признать, что данный вопрос по-прежнему остается открытым. Завершившееся совсем недавно исследование SPRINT и результаты продолжения антигипертензивной ветви исследования ACCORD заставили ученых и клиницистов вновь вернуться к обсуждению целесообразности более интенсивного контроля систолического артериального давления (<120 мм рт. ст.).

Препаратами первого выбора для лечения артериальной гипертензии у лиц с СД согласно консенсусу ADA/АНА являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина.

Что касается третьего элемента сердечно-сосудистой профилактики при СД — гиполипидемической терапии, — в качестве критерия выбора дозы статинов вместо уровня холестерина ЛПНП стали использовать показатель общего сердечно-сосудистого риска у конкретного пациента. Статинотерапия высокой интенсивности показана лицам с 10-летним риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, который равен или превышает 7,5%.

Прием аспирина в дозе от 75 до 162 мг в день следует рассмотреть у лиц с СД и 10-летним риском сердечно-сосудистых заболеваний, равным или большим 10%.

В разделе по модификации образа жизни цитируется опубликованное в 2013 исследование Look AHEAD, которое показало, что интенсивная модификация образа жизни не снижает частоту кардиоваскулярных событий, хотя и улучшает функционирование и качество жизни пациентов с СД, а также уменьшает количество принимаемых ими препаратов.

Также в новом консенсусе ADA/АНА приведен перечень до конца не выясненных вопросов:

- роль сахароснижающих препаратов в снижении частоты сердечно-сосудистых осложнений;
- роль бариатрической хирургии;
- сердечно-сосудистые риски гипогликемии;
- адекватные целевые уровни артериального давления;
- роль снижения триглицеридов;
- значение визуализирующих методов диагностики и выявления субклинических стадий кардиоваскулярной патологии.

Таким образом, мы видим, что сегодня диабетология является одним из наиболее активно развивающихся направлений медицины. Каждый год появляются результаты многочисленных исследований и метаанализов, а также внедряются в клиническую практику новые препараты, что заставляет авторитетные научные организации достаточно часто пересматривать свои рекомендации. Поскольку многие изменения можно смело назвать кардинальными, практикующему врачу стоит внимательно следить за обновлениями и новыми клиническими рекомендациями.

Подготовила **Наталья Мищенко**

ДІОКОР

ПОДВІЙНА ПРОТИДІЯ ТИСКУ

ВАЛСАРТАН 80 МГ + ГІДРОХЛОРТИАЗИД 12,5 МГ
ВАЛСАРТАН 160 МГ + ГІДРОХЛОРТИАЗИД 12,5 МГ



- **ЕФЕКТИВНО ЗНИЖУЄ ТИСК
ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ¹**
- **ЗАБЕЗПЕЧУЄ ОРГАНОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ²**
- **НЕ МАЄ ЕФЕКТУ «ВИСЛИЗАННЯ»³**



1. Wellington K, Faulds DM. Valsartan/hydrochlorothiazide: a review of its pharmacology, therapeutic efficacy and place in the management of hypertension. *Drugs*. 2002;62(13):1983-2005.
2. Black HR, Bailey J, Zappe D, Samuel R. Valsartan: more than a decade of experience. *Drugs*. 2009;69(17):2393-414.
3. Радченко А.Д. Артеріальна гіпертензія. 2014; 2(34): с. 97-111.

**ПРЕПАРАТ
РОКУ 2016**

**ПЕРЕМОЖЕЦЬ ЩОРІЧНОГО КОНКУРСУ
ПРОФЕСІОНАЛІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ УКРАЇНИ
«ПАНАЦЕЯ» 2016 РОКУ**

ЗАТВЕРДЖЕНО: Наказ Міністерства охорони здоров'я України 30.05.2013, № 454, Реєстраційне посвідчення № UA/6318/01/02, № UA/6318/01/01. ЗМІНИ ВНЕСЕНО: Наказ Міністерства охорони здоров'я України 04.09.2015 № 578. СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ДІОКОР 80 / ДІОКОР 160 (DIOCOR 80) / (DIOCOR 160). Діюча речовина: валсартан, гідрохлортиазид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлортиазиду (Діокор 80) або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлортиазиду (Діокор 160). Лікарська форма: таблетки. Фармакотерапевтична група: комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II, валсартан та діуретики. Код АТХ C09DA03. Фармакологічні властивості: діокор – антигіпертензивний препарат, до складу якого входять антагоніст рецепторів ангіотензину II і тiazидний діуретик. Валсартан – активний та специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II, призначений для внутрішнього застосування. Він діє вибірково на рецептори підтипу AT1, які відповідають за ефекти ангіотензину II. У пацієнтів із гіпертензією препарат спричиняє зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу. Точкою дії тiazидних діуретиків є корковий відділ дистальних звивистих ниркових каналців. Внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркулюючої крові, у результаті чого підвищується активність реніну, секреція альдостерону, виведення із сечю калію і, отже, зниження концентрації калію у сироватці крові. Показання: артеріальна гіпертензія у пацієнтів, для яких неефективна монотерапія. Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату та до інших лікарських засобів, що є похідними сульфонамідів. Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз і холестази. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), анурія. Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкаліємія, симптоматична гіперурікемія. Вагітні та жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Одноразове застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з апіскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) < 60 мл/хв/1,73 м²). Побічні реакції: тахікардія, артеріальна гіпотензія, васкуліти, нейтропенія, тромбоцитопенія, головний біль, запаморочення, гіпестезія, парестезія, синкопе, безсоння, сонливість, шум/дзвін у вухах, вертиго, середній отит, порушення зору, назофарингіт, кашель, закладеність носа, бронхіт, гострий бронхіт, біль у грудях, задишка, фаринголарингеальний біль, синусит, діарея, абдомінальний біль, диспепсія, сухість у роті, гастроентерит, нудота, гіперкаліємія, зневоднення, поліурія, підвищене потовиділення, висипання, свербіж, реакція гіперчутливості/алергії, включаючи сироваткову хворобу, біль у спині, артралгія, судороги м'язів, розтягнення м'язів, біль у ший, біль у кінцівках, розтягнення зв'язок, міалгія, артрит, стимленість, нервозність, астения, підвищення температури, вірусні інфекції, набряк, периферичний набряк, ангіоневротичний набряк, гіпокаліємія, гіпонатріємія, підвищення рівня білірубину, креатиніну і азоту сечовини, зниження рівня гемоглобіну та показника гематокриту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску: за рецептом. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар І. Лєпсе, 8, ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній ACINO (Швейцарія). 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 поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.



Швейцарська якість, українська ціна

ТОВ ФАРМА СТАРТ | бульвар Івана Лєпсе, 8 | Київ |
03124 | Україна | Компанія Acino Group, Швейцарія
(Телефон: +38 044 281 2333 | www.acino.ua)



Новые возможности оптимизации патогенетической терапии нестабильной стенокардии

По материалам III Международного конгресса по инфузионной терапии (6-7 октября, г. Киев)

Сердечно-сосудистые заболевания лидируют в структуре причин смертности населения. Опасаясь попасть в дорожно-транспортное происшествие или заболеть раком, украинцы на самом деле умирают от инфарктов и инсультов. Роль атеросклероза как патогенетического субстрата ишемической болезни сердца (ИБС) неоспорима, однако в последнее время все больше внимания уделяется нарушениям функции эндотелия и энергетического метаболизма миокарда.

Возможностям оптимизации медикаментозной терапии нестабильной ИБС с использованием препаратов направленных на патогенетические механизмы развития ИБС посвятила свой доклад **доцент кафедры кардиологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Ирина Владимировна Давыдова.**



ИБС занимает 67,5% в нозологической структуре причин смерти от болезней системы кровообращения. Наиболее распространенной формой заболевания является стенокардия, которая тяжело поддается лечению, несмотря на доступный арсенал фармакологических средств и современные возможности реваскуляризации миокарда.

По данным отечественного исследования КЛАССИКА (Е.Г. Несукай и соавт., 2010), 9 из 10 пациентов с ИБС испытывают 3 и более приступов стенокардии в неделю, несмотря на оптимальную, с точки зрения современных рекомендаций, комбинированную медикаментозную терапию. Достижение контроля над приступами имеет значение не только для поддержания качества жизни. Как демонстрируют результаты зарубежных и украинских исследований, выживаемость больных также зависит от частоты приступов: чем больше эпизодов ангинозной боли они испытывают, тем выше вероятность развития инфаркта миокарда (ИМ) и смерти.

В течение года 3 из 20 пациентов со стабильной стенокардией госпитализируются по поводу сердечно-сосудистых событий. При составлении Унифицированного клинического протокола МЗ Украины «Острый коронарный синдром без элевации сегмента ST», утвержденного в этом году, эксперты обратили внимание на результаты международных регистров ИБС, согласно которым летальность при остром коронарном синдроме (ОКС) без подъема сегмента ST составляет 3% по сравнению с 7% при остром инфаркте миокарда (ОИМ), однако через 6 мес эти показатели практически выравниваются и достигают уже 13 и 12% соответственно. В свете приведенных данных актуальность поиска новых возможностей улучшения контроля симптомов ИБС и клинического прогноза пациентов не вызывает сомнений.

На XVII Национальном конгрессе кардиологов Украины (21-23 сентября, г. Киев) современные тенденции в изучении патогенеза ИБС и ее осложнений прокомментировал Президент Ассоциации кардиологов Украины, академик НАМН Украины, директор ННЦ «Институт кардиологии им. академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, профессор Владимир Николаевич Коваленко: «Сегодня в фокусе внимания исследователей и врачей находятся не только атеросклеротические изменения в коронарных сосудах, но и степень эндотелиальной дисфункции, состояние микроциркуляторного русла, которые приводят к ишемическим изменениям, происходящим на клеточном уровне».

Эндотелий сосудов взрослого человека имеет массу около 1,5 кг, площадь более 800 м² и продуцирует более 250 активных субстанций. Согласно современным представлениям это важнейший эндокринный орган, первоочередная функция которого состоит в регуляции кровотока.

В современной концепции сердечно-сосудистого континуума (от факторов риска к структурным заболеваниям органов-мишеней и их терминальным стадиям) эндотелиальной дисфункции отводится центральное место. Как традиционные факторы риска (артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет, дислипидемия), так и те, которые начали изучаться позже (инфекции и воспаления, гипергомоцистеинемия, ожирение, гиподинамия), ведут к нарушению функционирования сосудистого эндотелия. Эндотелиальная дисфункция, в свою очередь, приводит

к нарушениям регуляции тонуса сосудов, протромботическому и провоспалительному состоянию, что способствует развитию и прогрессированию атеросклеротического поражения, нарушает кровоток вследствие тромбоза и вазоспазма. Описанная цепь процессов рано или поздно завершается дестабилизацией атеросклеротических бляшек коронарных артерий или декомпенсированной ишемией миокарда с клиническими проявлениями в форме ОКС.

Как традиционные, так и новые подходы к лечению ИБС активно изучаются с точки зрения способности улучшать функцию эндотелия, так как в этом заложен нераскрытый пока потенциал улучшения клинических исходов.

Можно выделить два основных направления терапии эндотелиальной дисфункции:

- 1) влияние на модифицируемые факторы риска — дислипидемию, сахарный диабет, курение, артериальную гипертензию, гиподинамию, избыточный вес и ожирение;
- 2) специфическая фармакотерапия — донаторы оксида азота (NO) как универсального фактора вазодилатации.

Единственным субстратом для синтеза NO клетками эндотелия является левовращающий изомер аминокислоты аргинина — L-аргинин. На сегодняшний день накоплена убедительная доказательная база в пользу того, что уровень L-аргинина у лиц с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями снижается, а его введение извне улучшает функцию эндотелия как у здоровых лиц, так и у пациентов с ИБС.

A. Lerman и соавт. опубликовали результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования по изучению эффектов L-аргинина у пациентов с вазоспастической (не обструктивной) формой ИБС. Пероральный прием L-аргинина в дозе 3 г 3 раза в сутки в течение 6 мес достоверно улучшал эндотелиальную функцию коронарных артерий мелкого калибра: по результатам повторных проб с ацетилхолином коронарный кровоток улучшился на 149±20% против 6±9% в контрольной группе (различия достоверны; $p < 0,05$). Это сопровождалось достоверным облегчением симптомов стенокардии и снижением концентрации в плазме крови эндотелина — мощного вазоконстриктора (A. Lerman et al., 1998).

В плацебо-контролируемом перекрестном исследовании J.O. Parker и соавт. (2002) L-аргинин в дозе 700 мг 4 раза в сутки проявлял синергический эффект в сочетании с нитратами продленного действия у пациентов со стабильной стенокардией. Во время повторных тредмил-тестов исследователи отмечали достоверное увеличение времени до начала депрессии сегмента ST в группе приема L-аргинина. В подобных исследованиях также была показана способность L-аргинина усиливать эндотелий-зависимую вазодилатацию при лечении ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и статинами.

Первое многоцентровое исследование, в котором изучались эффекты L-аргинина у больных с ОИМ, также принесло обнадеживающие результаты. В рамках исследования ARAMI (B. Bednars et al., 2005) 792 пациента в первые сутки ОКС с подъемом сегмента ST были рандомизированы в группы перорального приема L-аргинина (3 г 3 раза в сутки в течение 30 дней) или плацебо дополнительно к обычной терапии. Комбинированная конечная точка, которая включала кардиоваскулярную смерть в первые 30 дней, повторный инфаркт, успешную реанимацию, развитие шока/отека легких или возвратной ишемии миокарда, наступила у 24% пациентов группы L-аргинина и у 27% больных группы плацебо (отношение шансов 0,63; 95% доверительный интервал 0,39-1,02; $p = 0,06$).

Итак, первая попытка применения L-аргинина при ОИМ показала хорошую переносимость положительную тенденцию к снижению частоты повторных сердечно-сосудистых событий в этой группе пациентов, хотя и не удалось достичь достоверных отличий.

Еще одна возможность оптимизации терапии ИБС заключается в коррекции энергетического метаболизма миокарда. Независимо от причины, ишемия миокарда сопровождается дефицитом энергии на уровне кардиомиоцитов. Традиционная терапия хронической ИБС с применением антиангинальных препаратов гемодинамического действия (β -адреноблокаторов, антагонистов кальция, ивабрадина) направлена на уменьшение нагрузки на миокард и снижение потребности кардиомиоцита в аденозинтрифосфате (АТФ). Альтернативный подход, который получил развитие в последнее время, — это метаболотропная (метаболическая) терапия ИБС, направленная на увеличение синтеза АТФ в митохондриях кардиомиоцитов. Важнейшим субстратом энергетического метаболизма являются жирные кислоты, а роль переносчика жирных кислот в митохондриальном цикле играет L-карнитин. При ишемии миокарда уровень L-карнитина резко снижается, а его назначение способствует восстановлению энергетического баланса, что помогает кардиомиоцитам выживать и функционировать в условиях ишемии.

Препарат Тиворель является донатором NO с усиленным комплексным действием на патогенез ИБС. В 1 мл инфузионного раствора содержится 42 мг аргинина гидрохлорида и 20 мг L-карнитина. Таким образом, Тиворель объединяет положительные эффекты двух аминокислот, которые имеют значение как при ОКС, так и при хронической ИБС. Показания к назначению препарата Тиворель включают ОИМ, состояние после перенесенного ИМ, стенокардию.

Метаанализ 13 контролируемых исследований с участием в общей сложности 3629 пациентов показал, что раннее применение L-карнитина при ОИМ ассоциируется со снижением уровня смертности от любых причин на 27% ($p = 0,05$), риска желудочковых аритмий на 65% ($p < 0,0001$) и частоты приступов стенокардии на 40% ($p < 0,0001$) по сравнению с группами плацебо или контроля (J.J. DiNicolantonio et al., 2013).

В 2015 г. опубликованы результаты отечественного рандомизированного исследования (И.П. Вакалюк и соавт.), в котором, начиная с первых суток развития ОКС без элевации сегмента ST, пациентам дополнительно к базисной терапии внутривенно вводили 100 мл препарата Тиворель. Уже на третьи сутки схема «базисная терапия + Тиворель» достоверно превосходила базисную терапию по уменьшению частоты ангинозных болей (-35%) и использования наркотических анальгетиков для ее купирования (-38%). Кроме того, в группе применения препарата Тиворель отмечалось снижение на 26,4% относительно контрольной группы темпов расширения зоны ишемии и некроза, рассчитанных по изменениям активности миокардиальной фракции креатинфосфокиназы в сыворотке крови. Также в результате дополнительной метаболической терапии наблюдалось снижение частоты регистрации желудочковых экстрасистол: на 36,2% в первые 7 суток и на 44,6% в первые 10 суток лечения.

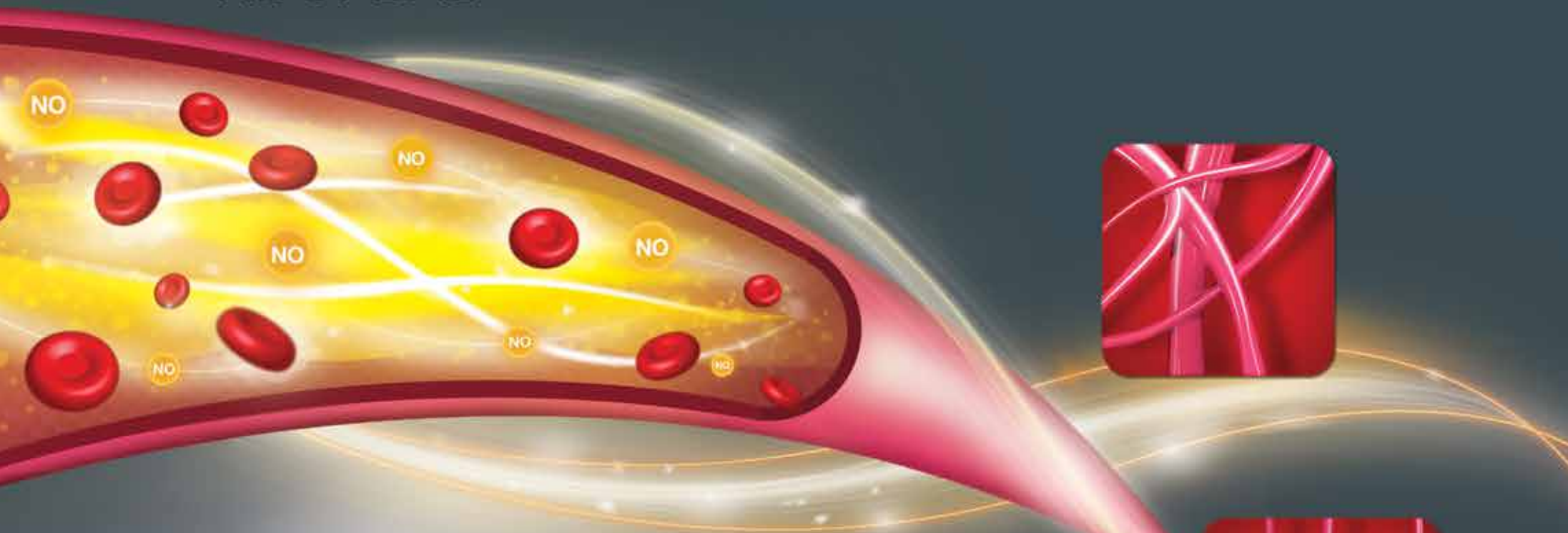
Авторы заключили, что Тиворель, назначенный в первые часы пребывания в стационаре больным с ОКС без стойкого подъема сегмента ST, обеспечивает положительные результаты терапии в виде улучшения электрофизиологических свойств миокарда, уменьшения проявлений эндотелиальной дисфункции, снижения темпов ремоделирования левого желудочка и предупреждения аритмий.

Таким образом, очевидно, что традиционная терапия пациентов со стабильной стенокардией и ОКС без элевации сегмента ST нуждается в оптимизации. Перспективными путями улучшения контроля симптомов и клинического прогноза при данном заболевании являются улучшение функции эндотелия и оптимизация энергетического метаболизма миокарда. В настоящее время активно изучаются фармакологические средства на основе природных метаболитов — аргинина и карнитина, которые в пилотных клинических исследованиях продемонстрировали свойства кардиопротекции и способность улучшать клинические исходы.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

TIVOR-L®

ТИВОРЕЛЬ®



ДОНАТОР ОКСИДУ АЗОТУ З 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.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ТИВОРЕЛЬ. Склад: 1 мл розчину для інфузії містить 40 мг аргініну гідрохлориду та 20 мг левокарнітину. Фармакологічна група: Амінокислоти. Форма вільності: Розчин. Вміст: 100 мг. Дія: Аргінін є субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту з виділенням H₂O. Зменшує ангіотензійну й ендотеліальну дисфункцію, збільшує синтез оксиду азоту, покращує синтез ендотеліального NO, покращує мікроциркуляцію, збільшує вазодилататорну діяльність, збільшує вазодилататорну діяльність, збільшує вазодилататорну діяльність. Левокарнітин бере участь у енергетичному метаболізмі, а також метаболізмі кетонів та жирних кислот. Надає енергію для транспортування жирних кислот з мітохондрій для їх подальшого окислення та утворення енергії. Показання: Ішемічна хвороба серця, постінфарктний синдром, порушення мікроциркуляції, порушення мікроциркуляції, порушення мікроциркуляції. Протипоказання: Підвищена чутливість до препаратів. Побічні ефекти: Покращує мікроциркуляцію, покращує мікроциркуляцію, покращує мікроциркуляцію. Інформація для професійної діяльності спеціаліста медицини (фармації). Для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ (лікарів) (для розповсюдження на семінарах, конференціях на медичну тематику). Повна інформація в тому жаспі і можливі побічні ефекти наводяться в інструкції для медичного застосування.

* Mairalbert G., Bechem U., Achermann G., et al. Task Force Members. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 2949–3004.

ЮРІЯ-ФАРМ



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 инжиниринговой 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 выводением 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), КЛИВАС10, 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



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 триметазида, АТС3-С01Е, 2015 г. Согласно данным PharmXplorer 2015 г.
2. Makolkin 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 триметазида 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-кетотиацил-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



Удаление фиброэластомы аортального клапана с использованием малоинвазивного доступа

Представляем клинический случай успешного удаления фиброэластомы аортального клапана у 57-летней пациентки с использованием мини-стернотомического доступа. Папиллярная фиброэластома – достаточно редкая форма доброкачественного новообразования. Составляет 7,9-10% от всех первичных опухолей сердца. Высокая вероятность нарушения функции клапанов или возможной фрагментации опухоли с последующей эмболией артериальных сосудов является показанием к немедленной операции даже у бессимптомных больных. Мини-стернотомия позволяет обеспечить достаточную и безопасную экспозицию для вмешательства на аортальном клапане и имеет существенные преимущества по сравнению со стандартным доступом.

Папиллярная фиброэластома – редкое доброкачественное новообразование сердца, исходящее из эндокарда [1, 5, 24]. Эта патология наблюдается у 7,9-10% пациентов с первичными опухолями сердца и является второй по частоте после миксомы [5, 22]. Опухоль может поражать любой отдел сердца, но в большинстве случаев – левые отделы, и наиболее часто в патологический процесс вовлекаются клапанные структуры и хордальный аппарат [4, 19]. Преимущественно поражается аортальный клапан и, как правило, его некоронарная створка [8, 18]. Исключая бессимптомных пациентов, у которых данная патология – это случайная находка во время эхокардиографического исследования, клиническая картина заболевания зависит от эмболизации артерий, следствием чего могут быть неврологические осложнения (преходящие нарушения мозгового кровообращения, инсульт, временная потеря зрения, инфаркт спинного мозга), острый коронарный синдром или дистальная эмболия [2, 3, 7, 20]. Гораздо реже встречаются прямая окклюзия устьев коронарных артерий или обструкция выходного отдела левого желудочка (ЛЖ) [6].

Таким образом, папиллярная фиброэластома, несмотря на доброкачественный характер опухоли, в зависимости от объема, локализации или распространенности может вызывать нарушение функции клапанов и, как следствие, негативно влиять на внутрисердечную гемодинамику или приводить к обструкции коронарного кровотока. Значительная подвижность опухоли может обуславливать ее фрагментацию с последующей эмболизацией артерий, возникновением эмболического синдрома или даже внезапной смертью. Прогноз в случае успешного хирургического удаления фиброэластомы благоприятный, эта опухоль обычно не дает рецидивов.

Визуально папиллярная фиброэластома представляет собой опухоль небольших размеров белесоватого цвета в виде сосочковых фиброзных разрастаний, напоминающую «морскую анемону» при погружении новообразования в солевой раствор. При гистологическом исследовании опухоли обнаруживается три слоя: бессосудистая фиброэластическая сердцевина, корковый слой в виде внеклеточного гиалинизированного коллагенового матрикса, содержащего вытянутые и хаотично разбросанные гладкомышечные клетки, эластические волокна и сеть эластиновых фибрилл,

поверхностный эндотелиальный слой. Центральная часть фиброэластомы тесно прилегает к эндокарду, а гиперплазированные эндотелиальные клетки, покрывающие корковый слой, переходят в неизмененный эндотелий [10, 16].

Причины возникновения папиллярной фиброэластомы в настоящее время не ясны. Неизвестно, является ли это новообразование истинной опухолью или гамартоматозной патологией [21]. Некоторые авторы считают данную патологию вариантом разрастаний эндокарда Ламбла, что не решает вопрос, поскольку этиология разрастаний Ламбла также неизвестна [12]. Есть сообщения, что причиной развития фиброэластомы может быть фибробластная инфильтрация как результат организации предшествующих тромбов [25], или же развитие опухоли индуцировано вирусным поражением эндокарда, в частности наличием цитомегаловирусной инфекции [23]; имеются также публикации, свидетельствующие о возможном ответе эндотелия в виде формирования новообразования при кардиохирургических операциях, механической травматизации или облучении органов средостения [15, 26].

Стандартным доступом для удаления папиллярной фиброэластомы аортального клапана является традиционная срединная стернотомия. Однако в последние годы все шире применяют мини-стернотомию или торакоскопическую мини-торакотомию [9, 11, 13, 14]. Малоинвазивный доступ (стернотомический или торакотомический с использованием торакоскопической техники или без нее) позволяет уменьшить длину операционной раны от 4 до 9 см. Преимуществами малоинвазивного доступа являются малая травматизация тканей, снижение риска послеоперационных кровотечений и, соответственно, минимальная гемотрансфузия, уменьшение неврологических и легочных осложнений, более ранняя экстубация, косметический эффект [29]. После подобных операций продолжительность пребывания пациента в стационаре составляет в среднем $4,00 \pm 0,57$ дня [28].

Клинический случай

Больная М., 57 лет, впервые поступила в Институт сердца МЗ Украины 29 августа 2014 г. с жалобами на резкую боль за грудиной и электрокардиографическими изменениями (элевация сегмента ST 1 мм в отведениях III, aVF реципрокные изменения в отведениях I, aVL, V3-V4), характерными для острого инфаркта

миокарда по задней стенке ЛЖ. Уровень тропонина I составил 1,78 нг/мл (норма 0-0,3 нг/мл). При трансторакальном эхокардиографическом исследовании патологии структур сердца не выявлено, систолическая функция ЛЖ сохранена (фракция выброса 59%), а при коронарографии венечные сосуды оказались интактными. Из анамнеза известно, что ранее (март 2014 г.) больная уже перенесла острый инфаркт миокарда. Проведено стандартное медикаментозное лечение (клопидогрель, ацетилсалициловая кислота, гепарин, нитроглицерин, аторвастатин), и 8 сентября 2014 г. больная в удовлетворительном состоянии была выписана для дальнейшего лечения и реабилитации в кардиологическое отделение по месту жительства.

Пациентка повторно поступила в клинику 20 октября 2014 г. с жалобами на боль в области сердца и одышку при физической нагрузке. Признаков декомпенсации кровообращения не отмечено. При трансторакальной эхокардиографии в просвете аорты, в области некоронарного синуса Вальсальвы выявлено объемное и подвижное гиперэхогенное образование с четкими контурами 14×15 мм, не вызывающее обструкции кровотока (рис. 1).

22 октября 2014 г. проведено оперативное вмешательство малоинвазивным доступом. Разрез кожи



Рис. 1. Трансторакальная эхокардиография: новообразование в области некоронарной створки аортального клапана (диастола)



Рис. 2. Малоинвазивный доступ: разрез кожи по срединной линии длиной 5,5 см



Б.М. Тодуров

длиной 6 см выполнен по срединной линии на 3 см ниже яремной вырезки до уровня второго межреберного промежутка (рис. 2). Подкожно-жировая клетчатка рассечена до третьего межреберья. Затем выполнена верхняя частичная стернотомия, заканчивающаяся прямо на уровне третьего межреберного промежутка с поперечным пересечением грудины (клюшкovidный или J-доступ) справа (рис. 3). После разведения грудины ретрактором мобилизованы и частично удалены при помощи электрокоагулятора остатки вилочковой железы. Вскрыт перикард, и его края при помощи многочисленных нитей-держалок подшиты к краям раны для лучшей экспозиции аорты и ушка правого предсердия. Восходящая аорта канюлирована стандартно и как можно дистальнее. Венозная канюля проведена через ушко правого предсердия (рис. 4). После начала искусственного кровообращения

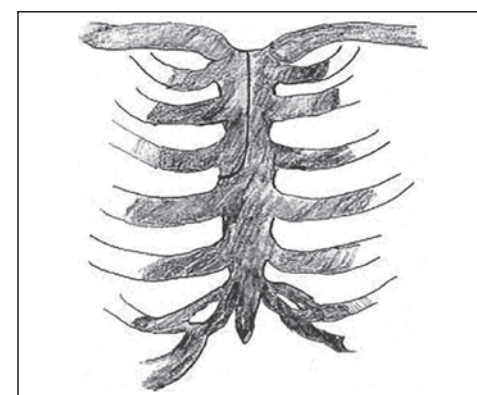


Рис. 3. Малоинвазивный доступ: верхняя частичная стернотомия (J-доступ) [9]



Рис. 4. Малоинвазивный доступ: канюлированы аорта и ушко правого предсердия

и достижения необходимой температуры (умеренная гипотермия 32 °C) пережали аорту, дренаж ЛЖ осуществляли путем проведения вента через правую верхнюю легочную вену. В типичном месте выполнили аортотомию, инфузию кардиоплегического раствора (Кустодиол) провели непосредственно в устья коронарных артерий. При инспекции аортального клапана, створки которого не были изменены, обнаружено округлое желатинообразной консистенции образование размерами 14×14 мм, крепящееся к желудочковой поверхности некоронарной створки аортального клапана. Опухоль достаточно легко при помощи маленького диссектора была отделена от собственно створки, тестирование клапана при помощи водной пробы продемонстрировало его полную компетентность. Удаленная опухоль представлена на рисунке 5. Аортотомия ушита однорядным непрерывным швом (пролен 4-0). Сразу же после снятия зажима с аорты восстановлена сердечная деятельность. Время искусственного кровообращения составило 44 мин, время пережатия аорты – 32 мин.

Пациентка переведена на самостоятельное дыхание в течение 2 ч после транспортировки из операционной в реанимационное отделение, инотропную поддержку не применяли в связи с адекватной сердечно-сосудистой деятельностью, объем послеоперационной кровопотери составил 150 мл геморрагического экссудата. На 2-е сутки пациентка переведена в клиническое отделение, выписана из стационара на 10-е сутки в удовлетворительном состоянии. Заживление раны первичным натяжением (рис. 6).

Гистологическое исследование продемонстрировало папиллярное строение опухоли, центральная часть которой представлена эластическими волокнами и единичными эластическими мембранами, а внеклеточный матрикс образован рыхлой тканью, в которой обнаружены кислые гликозаминогликаны и в небольшом количестве присутствуют клеточные элементы, а также ближе к наружной поверхности выявлены коллагеновые волокна. Сами папиллярные разрастания покрыты слоем крупных



Рис. 5. Макропрепарат: удаленная папиллярная фиброэластома в солевом растворе

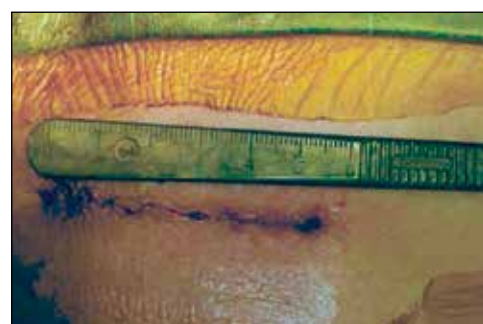


Рис. 6. Малоинвазивный доступ: послеоперационный рубец

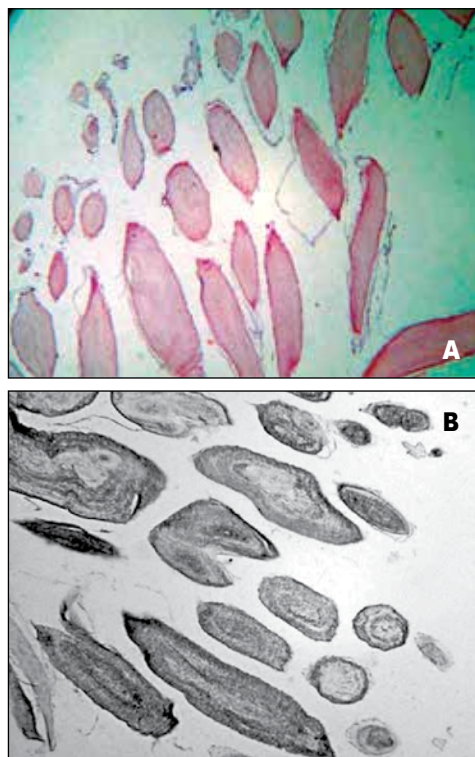


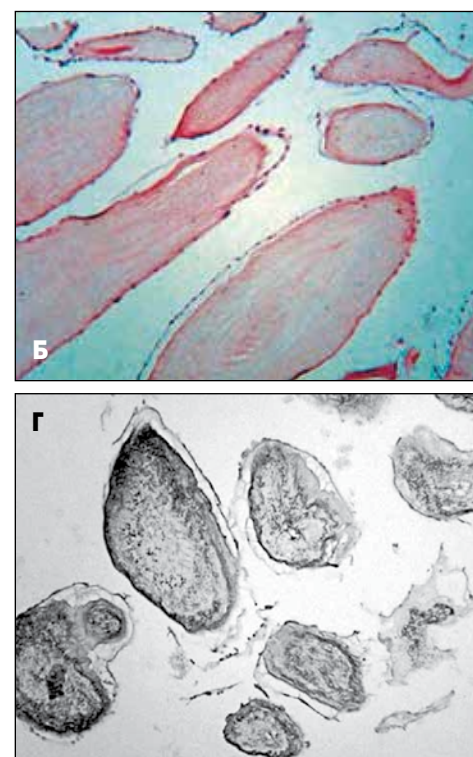
Рис. 7. Гистологический препарат: папиллярная фиброэластома. Микрофотография. Фиброэластома с локализацией на аортальном клапане. Окраска гематоксилином и эозином (А, Б), фукселином по Вейгеру (В, Г). Ув. 100 (А, Б), 200 (Б, Г)

эндотелиоцитов. Подобные микроскопические находки являются типичными для папиллярной фиброэластомы (рис. 7).

Обсуждение

Известно, что папиллярная фиброэластома может локализоваться в любых полостях и структурах сердца, тем не менее, значительно чаще ее выявляют в левых отделах, а преимущественно поражается аортальный клапан [27]. В результате эмболизации фрагментами опухоли возникают неврологические осложнения (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения) или офтальмологические проблемы. Следствием отсегов опухолевых эмболов в коронарное русло или даже obturации фиброэластомой устья коронарной артерии является острый коронарный синдром, инфаркт миокарда или внезапная смерть [3-6]. Подобная ситуация была характерна и для представленного нами клинического случая, поскольку фрагментация опухоли привела к возникновению двух инфарктов миокарда на протяжении достаточно короткого промежутка времени у данной больной. Остается сожалеть, что в силу недостаточной качественной интерпретации данных эхокардиографии диагноз папиллярной фиброэластомы вовремя не был установлен.

Большинство пациентов с папиллярной фиброэластомой остаются бессимптомными, а патология обнаруживается уже после развития эмболических осложнений или в случае рутинного эхокардиографического исследования, которое является определяющим в ранней диагностике этого заболевания [27]. Выявление фиброэластомы, а также уже случившиеся сердечно-сосудистые или цереброваскулярные осложнения в анамнезе диктуют необходимость срочного оперативного вмешательства. Хирургическое удаление фиброэластомы является радикальной операцией с благоприятным прогнозом, поскольку опухоль не дает рецидивов, а пациентам, успешно перенесшим вмешательство, обеспечено хорошее качество жизни [18].



Продольная срединная стернотомия, несмотря на большую травматичность и риск кровотечения, а также возможность развития глубокой стеральной инфекции и медиастинита, по-прежнему является широко используемым доступом при операциях на сердце. В последние годы все большее внимание кардиохирургов привлекают малоинвазивные доступы, в значительной мере позволяющие нивелировать недостатки традиционного доступа [11, 13, 17]. Верхняя частичная стернотомия (клюш-ковидная или J-доступом) в случаях отсутствия необходимости интервенции по поводу сопутствующей сердечной патологии позволяет обеспечить достаточную и безопасную экспозицию для вмешательства на аортальном клапане, особенно при удалении папиллярной фиброэластомы [11].

Мини-стернотомия имеет существенные преимущества по сравнению со стандартным доступом: быстрое функциональное восстановление в послеоперационный период, лучший косметический эффект, уменьшение болевого синдрома, минимальная кровопотеря, короткий срок пребывания в отделении интенсивной терапии и общая продолжительность нахождения в госпитале, быстрее возвращение к активному труду.

Представленный клинический случай подтверждает мнение многих авторов [9, 11, 13, 17, 28, 29], что при должной технической оснащенности кардиохирурга мини-стернотомия является методом выбора оптимального доступа для изолированного вмешательства на аортальном клапане, особенно при удалении его папиллярной фиброэластомы.

Литература

1. Иванов А.С., Балоян Г.М., Родионов М.С. и др. Папиллярная фиброэластома сердца // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – № 4. – С. 91-94.
2. Alawi A., Kassabian E.B., Ashoush R. et al. Aortic valve papillary fibroelastoma // Cardiovasc. Surg. – 2002. – № 10. – P. 65-67.
3. Alozie A., Prall F., Hendrikson C. et al. Embolization of multiple papillary fibroelastoma of the aortic valve as cause of a ST-segment elevation myocardial

infarction // Eur. J. Echocardiogr. – 2011. – № 12. – P. 817.

4. Eckstein F.S., Schafer H.J., Grote J. et al. Papillary fibroelastoma of the aortic valve presenting with myocardial infarction // Ann. Thorac. Surg. – 1995. – № 60. – P. 206-208.

5. Edwards F.Y., Hale D., Cohen A. et al. Primary cardiac valve tumors // Ann. Thorac. Surg. – 1991. – № 52. – P. 1127-1131.

6. Erdoes G., Stalder M., Basciani R. et al. An uncommon cause of coronary artery ostial obstruction: papillary fibroelastoma // Echocardiography. – 2010. – № 27. – P. 337-340.

7. Gilbert P., Bourgault C., Couture C. et al. Splenic infarction associated with a mobile aortic valve lesion: a case report and the review of the literature // Can. J. Cardiol. – 2009. – № 25. – P. 215-216.

8. Gowda R.M., Khan I.A., Nair C.K. et al. Cardiac papillary fibroelastoma: a comprehensive analysis of 725 cases // Am. Heart J. – 2003. – № 146. – P. 404-410.

9. Grande A.M., Massetti M., Castiglione N. et al. Valve-sparing removal of aortic valve papillary fibroelastoma through ministernotomy // J. Heart Valve Dis. – 2007. – № 16. – P. 206-208.

10. Grandmougin D., Fayad G., Moukassa D. et al. Cardiac valve papillary fibroelastomas: clinical, histological and immuno-histochemical studies and a physiopathogenic hypothesis // J. Heart Valve Dis. – 2000. – № 9. – P. 832-841.

11. Harling L., Athanasios T., Ashrafian H. et al. Minimal access excision of aortic valve fibroelastoma: a case report and review of the literature // J. Cardio-thorac. Surg. – 2012. – № 7. – P. 80-88.

12. Heath D., Best P.V., Davis B.T. Papilliferous tumours of the heart valves // Br. Heart J. – 1961. – № 23. – P. 20-24.

13. Hsu V.M., Atluri P., Keane M.G. et al. Minimally invasive aortic valve papillary fibroelastoma resection // Interact. Cardio-vasc. Thorac. Surg. – 2006. – № 5. – P. 779-781.

14. Je H.G., Kim Y.S., Jung S.H. et al. Resection of left ventricular papillary fibroelastoma through thoracoscopic-assisted minithoracotomy // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2008. – № 7. – P. 320-321.

15. Kurup A.N., Tazelaar H.D., Edwards W.D. et al. Iatrogenic cardiac papillary fibroelastoma: a study of 12 cases (1990 to 2000) // Hum. Pathol. – 2002. – № 33. – P. 1165-1169.

16. Mathur A., Airan B., Bhan A. et al. Non-myxomatous cardiac tumors: twenty-years experience // Indian Heart J. – 2000. – № 52. – P. 319-323.

17. Moreno-Cabral R. Mini T-sternotomy for cardiac operations // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1997. – № 113. – P. 810-811.

18. Ngaage D.L., Mullany C.J., Daly R.C. et al. Surgical treatment of cardiac papillary fibroelastoma: a single center experience with eighty-eight patients // Ann. Thorac. Surg. – 2005. – № 80. – P. 1712-1718.

19. Okada K., Sueda T., Orihashi K. et al. Cardiac papillary fibroelastoma on the pulmonary valve: a rare cardiac tumor // Ann. Thorac. Surg. – 2001. – № 71. – P. 1677-1679.

20. Pello S.J., Ashkenazi A. Spinal cord infarction in a woman with cardiac fibroelastoma // Neurologist. – 2011. – № 17. – P. 47-48.

21. Raeburn C. Papillary fibro-elastic hamartomas of the heart valves // J. Pathol. Bacteriol. – 1953. – № 65. – P. 371-373.

22. Reynen K. Frequency of primary tumors of the heart // Am. J. Cardiol. – 1996. – № 77. – P. 107.

23. Rubin M.A., Snell J.A., Tazelaar H.D. et al. Cardiac papillary fibroelastoma: an immunohistochemical investigation and unusual clinical manifestation // Mod. Pathol. – 1995. – № 8. – P. 402-407.

24. Ryan P.E., Obeid A., Parker F.B. Primary cardiac valve tumors // J. Heart Valve Dis. – 1995. – № 4. – P. 222-226.

25. Salter W.R., Page D.L., Hutchins G.M. The development of cardiac myxomas and papillary endocardial lesions from mural thrombus // Am. Heart J. – 1975. – № 89. – P. 4-17.

26. Shahian D.M., Labib S.B., Chang G. Cardiac papillary fibroelastoma // Ann. Thorac. Surg. – 1995. – № 59. – P. 538-541.

27. Sun J.P., Asher C.R., Yang X.S. et al. Clinical and echocardiographic characteristics of papillary fibroelastomas: A retrospective and prospective study in 162 patients // Circulation. – 2001. – № 103. – P. 2687-2693.

28. Wang W.L., Cai K.C., Zeng W.S. et al. Experience in using three different minimally invasive approaches in cardiac operations // Med. Sci. Monit. – 2003. – № 9. – P. 109-113.

29. Yamada T., Ochiai R., Takeda J. et al. Comparison of early postoperative quality of life in minimally invasive versus conventional valve surgery // J. Anesth. – 2003. – № 17. – P. 171-176.

Сучасні погляди на ГК-індукований остеопороз

ГК-індукований остеопороз – це дуже складна територія для рандомізованих клінічних досліджень. Пацієнти отримують глюкокортикоїди для лікування великого спектра захворювань, у дуже різних дозах, як постійно, так і з перервами, з різними сполуками та в різних режимах. Підраховано, що близько 80% пацієнтів з остеопорозом не підходять критеріям включення в клінічні випробування.

Dimitrios Karras, 2012



С.І. Сміян

Остеопороз (ОП) є найпоширенішим захворюванням кісток у людини, яке згідно з висновком Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) становить серйозну проблему для систем охорони здоров'я більшості країн світу. ОП характеризується зниженням мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) і порушенням кісткової архітекτονіки, що призводить до збільшення ризику виникнення переломів кісток. Чим нижче МЩКТ, тим вище ризик переломів. ОП уражає величезну кількість людей, незалежно від раси та статі, його поширеність особливо висока серед осіб похилого віку. Кожна третя жінка й кожен п'ятий чоловік мають ризик перелому у віці після 50 років згідно з результатами, отриманими в рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях.

Епідеміологія. Причини ОП

Факторами ризику розвитку ОП та остеопоротичних переломів (ОПП) є вік пацієнтів, зниження індексу маси тіла, переломи в анамнезі, прийом глюкокортикоїдів (ГК). ОПП відбуваються кожні 3 секунди, найтяжчі з них – переломи хребта й стегна, які зумовлюють істотне підвищення рівня смертності й величезні соціальні витрати в усьому світі. Рівень смертності внаслідок перелому стегна протягом 1 року сягає 8-36% (із більшою смертністю серед чоловіків), і в майбутньому ризик переломів зростає у 2,5 аза. За даними літератури, у США щорічно реєструють 2 млн ОПП, які є причиною 432 тис. випадків госпіталізації та майже 2,5 млн медичних консультацій. У Південній Кореї проведено дослідження, в якому визначали частоту виявлення ОП і пов'язані з ним фактори ризику в пацієнтів із ревматоїдним артритом (РА). Встановлено, що частота виявлення ОП становила 46,8%. Цей показник вищий порівняно з деякими іншими дослідженнями, в яких повідомлялося про частоту ОП на рівні 22-24%. Поширеність ОП на рівні 50% було відзначено в італійському багатоцентровому дослідженні. Варіативність даних можна пояснити залученням пацієнтів різних вікових груп, наявністю менопаузального статусу в деяких хворих, а також використанням ГК.

ГК часто застосовують у лікуванні РА, бронхіальної астми, хронічної хвороби нирок, шкірних захворювань тощо. Доза ГК тісно корелює з втратою кісткової

тканини. Високі дози або тривалий період застосування ГК зумовлюють розвиток ГК-індукованого остеопорозу (ГІОП) та остеонекрозу. У пацієнтів, які довго отримували ГК-терапію, спостерігається збільшення ризику виникнення переломів на 30-50%. У США ГК приймають 1,2% пацієнтів із різними захворюваннями (~1,5 млн осіб старше 20 років), в інших країнах цей показник становить 0,5-0,9%. Тим часом доза преднізолону 2,5 мг/добу збільшує ризик виникнення переломів зі швидкою втратою МЩКТ уже в перші 3-6 міс після початку прийому.

Наразі існує проблема недостатньої ідентифікації лікарями численних можливостей для призначення остеотропної терапії. Це свідчить про необхідність підвищення рівня їхніх знань у цьому напрямі. За даними M. Duuvendak і співавт. (2011), лише 76% респондентів – лікарів загальної практики та 60% інших спеціалістів правильно відповіли на запитання щодо впливу ГК на підвищення ризику виникнення переломів. Крім того, лише 33% лікарів загальної практики й 50% спеціалістів правильно відповіли на запитання щодо діагностики ГІОП і використання показників МЩКТ для оцінки ризиків. A. Thanou і співавт. (2013) на підставі результатів аналізу частоти ГІОП на тлі захворювання кишечника констатують, що профілактику ОП проводять у 46% випадків, а денситометрію призначають лише в 30% випадків.

Патогенетичні механізми ГІОП

Пацієнти, які страждають на ГІОП, постійно отримують ГК для лікування різних аутоімунних і запальних захворювань (за захворювання кишечника, РА, системний червоний вовчак тощо), пов'язаних із втратою кісткової тканини через вивільнення прозапальних цитокінів зі значним впливом на будову кістки. Процес ремоделювання кісткової тканини можна розглядати як програму профілактичного технічного обслуговування: з постійним видаленням старої кісткової тканини відбувається її заміна новою. Дисбаланс цих процесів відбувається з настанням менопаузи та похилого віку. Втрата кісткової тканини призводить до змін у кістковій структурі та збільшення ризиків переломів. Тому ступінь ГІОП залежить від формування адипоцитів у кістковому мозку й у подальшому

негативно впливають на стан кісткової тканини.

ГК мають прямий і непрямий вплив на метаболізм кісткової тканини. За умови нестачі вітаміну D порушується всмоктування кальцію, тому в крові спостерігається зменшення рівня останнього й незначне збільшення рівня паратиреоїдного гормону (ПТГ). У період застосування ГК спостерігається підвищення кісткової резорбції, що, найімовірніше, зумовлює швидке зниження МЩКТ і збільшення ризику виникнення переломів. Посилення резорбції кістки відбувається внаслідок активації фактора некрозу пухлин і макрофаг-стимулювального фактора, які відіграють важливу роль в остеокластогенезі. Механізм впливу ГК на кістку включає в себе пряму дію на остеобластогенез. Кількість цих клітин та їх диференціювання зменшується внаслідок інгібування реплікації попередника остеобластів, що веде до збільшення апоптозу. ГК не тільки зменшують кількість остеобластів, а й пригнічують їхню функцію за рахунок зниження експресії інсуліноподібного фактора росту 1. Також ГК знижують секрецію гормону росту та інгібують вивільнення гонадотропіну, в результаті зменшується вироблення статевих гормонів (естрогену та тестостерону) з розвитком гіпогонадізму й утратою кісткової маси. Остецити відіграють певну роль у відновленні кісткової структури, але ГК спричиняють їх апоптоз. Після внутрішньовенного введення високої дози ГК відбувається зниження остеокальцитоніна (маркера формування кісткової тканини) й короткочасне підвищення маркерів резорбції кістки.

У молодому віці жінки деякою мірою захищені від шкідливої дії ГК на скелет, але в постменопаузі ризик виникнення переломів стрімко зростає. Це пояснюється тим, що в пременопаузі стан скелетно-м'язової системи жінки значно кращий, а короткотривалі курси ГК не мають яскраво виражених побічних ефектів. Інгаляційні форми мають мінімальний вплив на кістковий метаболізм через обмеження всмоктування.

Діагностика, профілактика ГІОП

Усі жінки в постменопаузі та чоловіки старше 50 років мають бути поінформовані про необхідність і важливість обстеження на наявність ОП та його наслідків для вибору правильної тактики лікування. ОП часто трапляється в хребцях і шийці стегнової кістки, переломи хребців часто мають безсимптомний перебіг. Якщо пацієнт постійно приймає ГК, незалежно від того, чи є додаткові фактори ризику, чи нема, він повинен бути дообстежений на наявність ОП. Останніми роками збільшився відсоток гіподіагностики та недолікування вказаної патології. Дослідження ОП проводиться за допомогою двофотонної рентгенівської денситометрії (табл.).

Усім пацієнтам із ризиком виникнення переломів потрібно вимірювати МЩКТ, але значна кількість хворих не проходить цього обстеження.

Як визначити ризик переломів? Існує комп'ютерний алгоритм (FRAX), який обчислює 10-річну ймовірність переломів стегна й може бути використаний для оцінки ризику виникнення переломів у пацієнтів із ГІОП. Проте його

Таблиця. Клінічні ознаки технологій остеоденситометрії

	DXA	pDXA	QUS	QCT	pQCT
Діагноз	Так	33% променевої кістки	Ні	Ні	Ні
Діагностика ризиків переломів	Так	Так	Так	Так	Так
Оцінка (FRAX)	Так	Ні	Ні	Ні	Ні
Контроль	Так	Ні	Ні	Так	Ні
Іонізуюче випромінювання	++	+	0	+++	++
Вартість	++	+	+	+++	++

Примітки:
DXA – двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія;
pDXA – периферична двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія;
QUS – кількісна ультразвукова сонографія;
QCT – кількісна комп'ютерна томографія;
pQCT – периферична кількісна комп'ютерна томографія;
FRAX – шкала оцінки ймовірності виникнення переломів.
Для приблизного зіставлення випромінювання та вартості: 0 = відсутнє, + = незначне, ++ = середнє, +++ = значне.
Managing Osteoporosis: Challenges and strategies, E. Michael Lewicki, MD Cleveland Clinic Journal of Medicine, August 2009

розрахунки матимуть значну похибку, оскільки не завжди є можливість вказати дози та тривалість застосування ГК. Що стосується біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини, то вони залежать від стадії захворювання й мають різну діагностичну цінність.

Вітчизняні вчені під керівництвом академіка НАМН України, директора ННЦ «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, президента Асоціації ревматологів України Володимира Миколайовича Коваленка, розробляючи концепцію лікування ОП у пацієнтів із ревматологічними хворобами, на підставі аналізу патогенетичних аспектів розвитку зауважують, що:

1) пацієнти будь-якого віку та статі, які тривалий термін (>3 міс) приймають ГК, належать до групи високого ризику виникнення ОП і переломів;

2) ризик виникнення переломів підвищується за частих коротких курсів терапії ГК;

3) лікувальні та профілактичні заходи необхідно проводити одночасно з тривалою (>3 міс) терапією ГК.

Лікування ГІОП

Клінічні рекомендації з лікування та профілактики ГІОП пропонують починати антиостеопоротичну терапію в пацієнтів, що приймають гормони протягом щонайменше 90 днів. Основні принципи в лікуванні ГІОП, запропоновані американською школою ревматології, ґрунтуються на застосуванні бісфосфонатів (алендронат, ризедронат, золедроновна кислота) чи терипаратиду. Позитивний вплив бісфосфонатів проявляється стабілізацією МЩКТ після підвищеної резорбції на тлі прийому ГК. Терипаратид – препарат вибору в лікуванні ГІОП, що є ефективнішим, ніж алендронат, у збільшенні МЩКТ у стегні та поперековому відділі хребта. Це аналог ПТГ, що являє собою послідовність із 84 амінокислотних залишків, є основним регулятором кальцію та фосфорного метаболізму в кістковій тканині й нирках і є активним фрагментом ендогенного людського ПТГ. Фізіологічна дія ПТГ полягає в стимуляції формування кісткової тканини за допомогою прямого впливу на остеобласти. ПТГ опосередковано збільшує кишкову абсорбцію й канальцеву реабсорбцію кальцію, а також екскрецію фосфатів нирками. Біологічний ефект ПТГ здійснюється за рахунок зв'язування зі специфічними рецепторами на поверхні клітин. Терипаратид зв'язується з тими самими рецепторами й справляє таку саму дію на кісткову тканину й нирки, як і ПТГ. Клінічні протоколи також рекомендують застосування денозумабу, що є моноклональним антитілом людини (IgG2), мішенню для котрого є RANKL, з яким препарат зв'язується з високою специфічністю, запобігаючи активації рецептора RANK на поверхні остеокластів і остеобластів. Запобігання взаємодії RANKL/RANK пригнічує утворення остеокластів, погіршує їх функціонування та життєздатність, зменшуючи таким чином резорбцію як трубчастих, так і губчастих кісток.

Додаткове введення препаратів кальцію та вітаміну D, використання

мінімальної ефективної дози ГК для контролю основного захворювання й зміна способу життя – ці заходи також унесені до рекомендацій із лікування ГІОП. Слід зазначити, що дефіцит кальцію та вітаміну D значно посилюється в похилому віці: у цей період зменшуються час дозволеного перебування на сонці й здатність шкіри синтезувати вітамін D₃; у зв'язку з послабленням функції нирок знижується рівень активного метаболіту вітаміну D – 1,25(OH)₂D, що виробляється в нирках; усе це зумовлює підвищену частоту дефіциту вітаміну D у осіб похилого віку. Оскільки вітамін D є необхідним для достатньої абсорбції кальцію та нор-

мального кісткового метаболізму, його хронічна нестача спричинює вторинний гіперпаратирозидизм і, як наслідок, швидку втрату кісткової маси. У численних дослідженнях і метааналізах показано, що в осіб похилого віку терапія кальцієм і вітаміном D справляє дозозалежну дію на ризик виникнення ОПП, при цьому найефективнішими є дози кальцію ≥1200 мг/добу і вітаміну D ≥800 МО. Отже, пацієнти старше 65 років мають отримувати на добу щонайменше 1000-1200 мг кальцію в поєднанні з вітаміном D у дозі не менш як 400 МО.

Варто враховувати, що кальцій у режимі монотерапії має слабші

клінічні можливості в профілактиці й комплексній терапії ОП, ніж у комбінації з вітаміном D, тож доцільно призначати пацієнтам комбіновані препарати, що містять обидва компоненти.

Як перспективний альтернативний метод медикаментозної терапії було запропоновано імпульсні електромагнітні поля (ІЕМП) для лікування захворювань кісток, а саме: свіжий перелом, діабетична остеопенія, ОП, остеонекроз, остеоартрит. Проведені дослідження підтверджують позитивний ефект застосування ІЕМП для запобігання розвитку ГІОП.

Список літератури знаходиться в редакції.

3

КАЛЬЦЕМІН® – СИЛА КАЛЬЦІЮ ТА МІНЕРАЛІВ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я ВАШИХ КІСТОК.



Здорові кістки складаються на 70% з кальцію, на 22% з колагену та на 8% з води*.

Кальцій надає кісткам міцності

Вітамін D₃ допомагає кальцію засвоюватися

Мінерали сприяють утворенню КОЛАГЕНУ



Реклама. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для спеціалістів охорони здоров'я. Повна інформація наведена в інструкції для застосування. Реєстраційне посвідчення: Кальцемін Адванс №30, №60 UA/7110/01/01 від 19.10.2012, Кальцемін Сільвер №30, №60 UA/7138/01/01 від 19.10.2012, Висновок ДСЄЕ Цитра-Кальцемін №30, №60 №05.03.02-03/111255 від 13.11.2012. ТОВ «Байер» 04071, вул. Верхній Вал 4-Б. L.UK.MKT.CC.08.2016.0079

*Громова О.А., Торшин І.Ю., Лиманова О.А. Кальций и его синергисты в поддержке структуры соединительной и костной ткани // Лечащий врач - 2014, - № 5. - С. 69-76.



Сповільнення деградації суглобового хряща як стратегічне завдання при лікуванні остеоартрозу: докази та перспективи

20-21 жовтня у м. Києві відбулася науково-практична конференція Асоціації ревматологів України «Прогнозування й упередження ускладнень перебігу та фармакотерапії ревматичних хвороб та фармакотерапії». Проблема деформуючого остеоартрозу (ОА) була однією з найбільш обговорюваних. Адже ОА колінних та кульшових суглобів є найпоширенішою формою артриту і посідає 11-те місце серед причин інвалідності у світі (M. Cross et al., 2014).

Як зазначив у вступному слові Президент Асоціації ревматологів України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», академік НАМН України, доктор медичних наук, професор Володимир Миколайович Коваленко,



професійні товариства регулярно оновлюють клінічні рекомендації з урахуванням останніх даних доказової медицини, проте в реальній практиці вибір лікування ОА залежить від особистих переконань

і можливостей пацієнтів, індивідуальних поєднань факторів ризику та суб'єктивної інтерпретації лікарями тих чи інших положень рекомендацій, які іноді є контрарерсійними і не мають ґрунтовної доказової бази. Тому завдання стандартизації лікувально-профілактичних підходів, з одного боку, та персоніфікації рекомендацій — з другого, залишаються актуальними для наукової спільноти та національних систем охорони здоров'я.

У рамках окремого симпозиуму, присвяченого стандартам лікування ОА, професор Університету м. Льеж (Бельгія), доктор фармацевтичних наук Олів'є Брюєр (Olivier Bruyere) представив практико-орієнтований алгоритм надання допомоги при ОА колінних суглобів, акцентуючи при цьому на ролі симптоматичних препаратів повільної дії (СППД або загальноприйняте в англійській літературі скорочення — SYSADOA) під час проведення комплексної терапії.



Сучасні принципи діагностики й лікування пацієнтів з ОА, що ґрунтуються на даних доказової медицини, викладені в рекомендаціях і настановах різних професійних асоціацій — Європейської

кої протиревматичної ліги (EULAR, 2003), Американської колегії ревматологів (ACR, 2012) та Американської академії хірургів-ортопедів (AAOS, 2013), Міжнародного товариства дослідження остеоартриту (OARSI, 2014) тощо. Натомість у зазначених документах акцент здебільшого зроблено на визначенні рівня доказовості тих чи інших засобів лікування і не регламентовано черговість та пріоритетність їх застосування, що викликає труднощі під час інтерпретації наданих лікарями-практиками рекомендацій.

У 2014 році Європейське товариство клінічних та економічних аспектів остеоартрозу та остеоартриту (ESCEO) опублікувало власний звіт щодо проблеми лікування ОА колінних суглобів, складений з урахуванням попередніх рекомендацій та доказової бази. У документі запропоновано алгоритм покрокового ведення пацієнтів із колінним ОА для застосування лікарями у щоденній практиці. Цей алгоритм передбачає послідовне нарощування інтенсивності медикаментозної терапії на тлі обов'язкового застосування

немедикаментозних методів — ортопедичного бинтування, засобів допомоги при ходьбі, спеціальних фізичних вправ та рекомендацій щодо модифікації способу життя, нормалізації маси тіла (рис. 1).

У більшості клінічних настанов існує загальне погодження щодо застосування парацетамолу як першочергового анальгетика для лікування симптомів ОА, незважаючи на те що, за даними клінічних досліджень і результатами метааналізів, ефективність парацетамолу мінімальна і величина ефекту становить лише 0,14 (W. Zhang et al., 2010). Алгоритм ESCEO на першому кроці рекомендує застосування альтернативного підходу — першочергове призначення СППД. Парацетамол залишається як препарат для екстреного знеболення у разі потреби. Крім того, при персистуючих симптомах на першому кроці можливе додавання засобів місцевої дії — топічних нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) або капсаїцину.

Якщо протибольового ефекту перелічених засобів недостатньо, то на другому кроці експерти ESCEO рекомендують підсилити симптоматичну терапію призначенням пероральних НПЗП для курсового прийому. Препарати слід вибирати з урахуванням індивідуального профілю ризиків, як це показано в алгоритмі. Професор Олів'є Брюєр наголосив, що перехід на вищий рівень терапії не означає припинення застосування заходів першого рівня, тобто всі рекомендації щодо немедикаментозних методів, а також постійного прийому СППД залишаються в силі. Ще одна терапевтична опція, яку можна застосовувати на другому кроці у разі недостатньої ефективності НПЗП, — це внутрішньосуглобові ін'єкції кортикостероїдів або гіалуронової кислоти.

Третій крок у алгоритмі є останньою спробою медикаментозного тамування болю за рахунок призначення препаратів, які впливають на больове сприйняття в центральній нервовій системі — слабких опіатів або антидепресантів із протибольовим ефектом (дулоксетин). Якщо ж симптоми посилюються, а якість життя пацієнта

знижується, рекомендовано переходити до четвертого кроку — хірургічного лікування.

Під час свого виступу лектор більш докладно спинився на можливостях тривалої базисної терапії із застосуванням СППД. До СППД (іще одна альтернативна назва — хондропротектори) належать препарати різного походження: солі глюкозаміну та хондроїтину (компонентів хрящової тканини), неомілювані сполуки авокадо та соєвих бобів, діацереїн. На підставі аналізу доказів ефективності експерти ESCEO рекомендують до застосування лише рецептурні препарати глюкозаміну сульфату і хондроїтину сульфату, зокрема патентований кристалічний глюкозаміну сульфат (пКГС), отриманий за технологією компанії «Роттафарм», як засіб із найбільш повною та переконливою доказовою базою у лікуванні ОА.

Ідея застосовувати в лікуванні ОА структурні компоненти хрящової тканини — аміномоносахариди глюкозамін та хондроїтин спершу базувалася на теоретичних уявленнях про залучення цих молекул до синтезу нового хряща. Проте базова молекула глюкозаміну є хімічно нестабільною і може бути ацетильованою, сульфатованою або утворювати солі — сульфат і гідрохлорид. Глюкозаміну гідрохлорид — найбільш доступна сіль і харчова добавка глюкозаміну. Її ефективність у лікуванні ОА поки що не доведено в клінічних дослідженнях. Глюкозаміну сульфат також є нестабільною гігроскопічною речовиною, що обмежує його фармакологічне застосування. Для уникнення проблем із чистотою та стабільністю більшість нефармакологічних препаратів (харчових добавок), заявлені як глюкозаміну сульфат, насправді формують із суміші глюкозаміну гідрохлориду та натрію сульфату. На сьогодні з-поміж усіх препаратів глюкозаміну лише кристалічний глюкозаміну сульфат, стабілізований кристалами хлориду натрію, являє собою стабільну фармацевтичну субстанцію, ефекти якої добре вивчені в ході експериментальних та клінічних досліджень. Патентований КГС як рецептурний препарат зареєстрований у 60 країнах світу,

в тому числі в Європі. В Україні пКГС представлений швейцарською фармацевтичною компанією «Меда» під назвою ДОНА.

Завдяки досягненням молекулярної біології та суміжних дисциплін з'явилася можливість розшифрувати механізм дії глюкозаміну сульфату при дегенеративній патології суглобів. Як зауважив професор Олів'є Брюєр, залучення молекул глюкозаміну до біосинтезу нової хрящової тканини на сьогодні вважається лише частиною терапевтичного ефекту. Основний механізм, що забезпечує клінічно значуще сповільнення деградації хряща, — це активація під впливом КГС ядерного фактора каппа В (NF-κB), який є важливою ланкою у внутрішньоклітинному каскаді реакцій у відповідь на протизапальні цитокіни, зокрема інтерлейкін-1β. У ході доклінічних досліджень доведено, що у концентрації 10 мкмоль КГС перериває сигнальний каскад ІЛ-1β, який шляхом активації або інактивації відповідних генів призводить до підсилення клітинного апоптозу, синтезу металопротеїнази, зниження синтезу протеогліканів та інших процесів, що підтримують запальну відповідь та сприяють руйнуванню хряща. Тобто КГС справляє зворотний вплив на ці процеси, сповільнюючи деградацію хрящового матриксу та втрату хондроцитів (E.J. Kucharz et al., 2016). Дослідження, в ході яких порівнювали фармакокінетику пКГС та інших сполук глюкозаміну, виявили, що лише пКГС при пероральному прийомі у дозі 1500 мг на добу створює терапевтичну концентрацію в плазмі крові в межах 10 мкмоль (S. Persiani et al., 2005; C.G. Jackson et al., 2010).

У заключній частині лекції професор Олів'є Брюєр розглянув доказову базу застосування пКГС для терапії ОА. У ході трьох опорних досліджень високої методологічної якості (4-5 балів за шкалою Jadad) тривалістю від 6 до 36 міс було продемонстровано достовірний протибольовий ефект пКГС, який визначали за індексом Лекена чи шкалою WOMAC (J.Y. Reginster et al., 2001; K. Pavelka et al., 2002; G. Herrero-Beaumont et al., 2007). Сукупний аналіз даних трьох досліджень за участю 624 пацієнтів підтвердив клінічно значущий ефект пКГС у дозі 1500 мг на добу щодо больового синдрому (в середньому 0,27) та щодо функції уражених суглобів (у середньому 0,33). Як зазначив лектор, розмір анальгетичного ефекту пКГС майже удвічі більший, ніж у парацетамолу (0,14), і наближається до ефекту НПЗП (0,29).

Наступним рівнем доказової медицини є метааналізи. У систематичному огляді у рамках Кокранівського співробітництва (T.E. Towheed et al., 2009), під час якого аналізували дані досліджень різних форм глюкозаміну, не було виявлено статистично значущого терапевтичного ефекту через значну різноманітність досліджень. Однак після виключення з метааналізу досліджень усіх інших, окрім пКГС, препаратів, було отримано статистичну достовірну перевагу над плацебо. Автори дійшли висновку, що лише пКГС за технологією компанії «Роттафарм» забезпечує достовірний вплив на біль і функцію колінних суглобів під час оцінки за шкалою WOMAC.

Трохи згодом результати ще одного метааналізу (P. Eriksen et al., 2014), в ході якого здійснювали додатковий аналіз чутливості результатів до ступеня упередженості під час планування та проведення досліджень, підтвердили, що лише в дослідженнях пКГС протибольовий ефект достовірно перевищував ефект плацебо. Цікаво, що розмір терапевтичного ефекту пКГС, якого було досягнуто в ході метааналізу (0,27), повністю відповідав

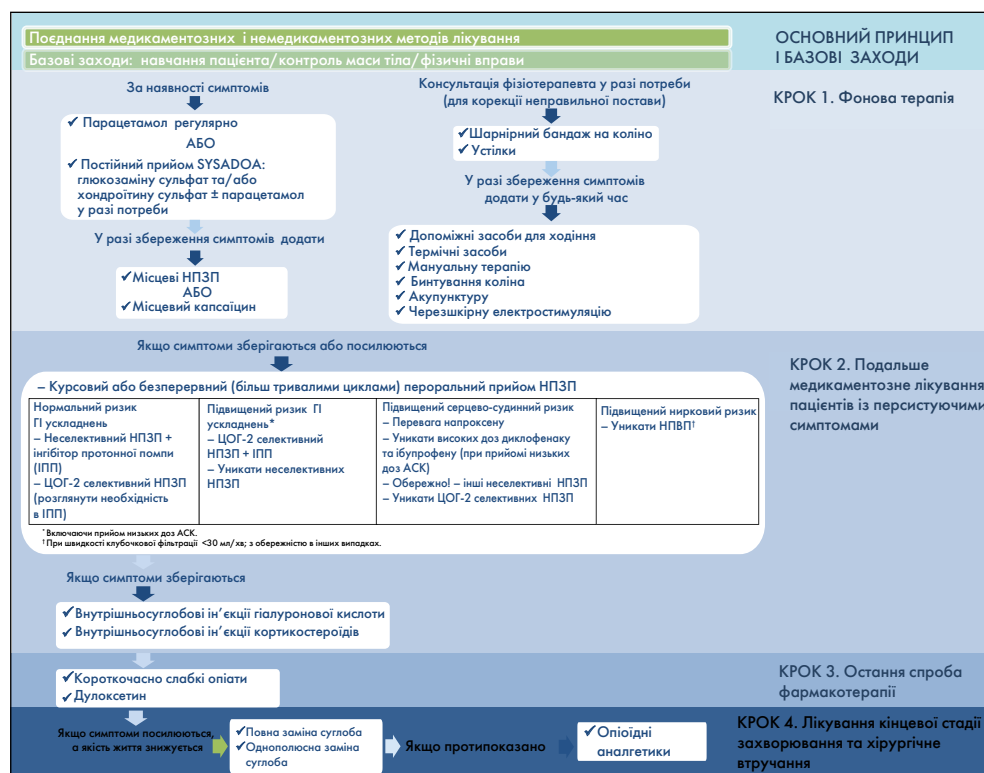


Рис. 1. Алгоритм ESCEO для вибору терапії колінного ОА

висновкам авторів, які сім років тому виконували ці дослідження (J.Y. Reginster et al., 2007).

У ході двох рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень вивчали не лише вираженість симптоматичного ефекту пКГС, а й вплив препарату на динаміку структурних змін в уражених колінних суглобах (J.Y. Reginster et al., 2001; K. Pavelka et al., 2002). Для цього оцінювали результати вимірювань ширини суглобової щілини в найвужчому місці тібіо-феморального з'єднання на повторних рентгенограмах, отриманих за стандартизованою методикою (знімок у передньо-задній проекції з ваговим навантаженням у положенні стоячи з розігнутим коліном). Упродовж трьох років, коли тривали ці спостереження, у пацієнтів, які отримували пКГС, було продемонстровано достовірно менше звуження суглобової щілини, ніж у групах плацебо. Ці результати підтверджують, що терапія із застосуванням пКГС справді здатна сповільнювати деградацію структур колінного суглоба при ОА.

У профілактиці розвитку ОА у пацієнтів груп ризику на особливу увагу заслуговує пКГС, який у цьому напрямі демонструє обнадійливі результати. Так, у ході дослідження PROOF (PRevention of knee Osteoarthritis in Overweight Females), проведеному в Нідерландах, оцінювали профілактичний ефект програми, що охоплювала дієту, фізичні вправи та прийом пКГС, у жінок віком від 50 до 60 років із надлишковою масою тіла ($IMT \geq 27$) без клінічних проявів чи рентгенологічних ознак ОА на момент початку спостереження. Учасниці були розподілені на 4 групи: 1) дієта та вправи + плацебо, 2) дієта та вправи + пКГС, 3) контроль + плацебо; 4) контроль + пКГС. Нові випадки ОА реєстрували за результатами аналізу повторних рентгенограм, якщо товщина суглобової щілини зменшувалася на 1 мм та більше. В результаті на тлі постійного прийому пКГС у дозі 1500 мг на добу протягом 2,5 року частота розвитку ОА виявилася достовірно меншою у групах 2 і 4 – 5,6 проти 12,6% у групах 1 і 3. Прийом пКГС на тлі немедикаментозних втручань або без них сприяв зменшенню імовірності розвитку ОА колінних суглобів у середньому на 59% (відношення шансів 0,41; 95% довірчий інтервал від 0,19 до 0,90; $p=0,026$).

На завершення свого виступу професор Олів'є Брюєр представив результати власного дослідження, в ході якого було продемонстровано, що терапія колінного ОА із застосуванням пКГС упродовж ≥ 12 місяців зменшує потребу в операціях ендопротезування колінного суглоба (рис. 2). За період спостереження із середньою тривалістю 5 років після припинення лікування операції потребували 14,5% пацієнтів групи плацебо і 6,3% групи пКГС; відмінності достовірні, $p=0,024$ (O. Bruyere et al., 2008). Результати фармакоекономічного аналізу підтвердили, що за цей період у групі прийому

пКГС витрати на лікування виявилися суттєво меншими порівняно із групою плацебо, переважно за рахунок меншого вживання НПЗП та інших анагетиків.

Отже, в Європі рекомендації застосування СППД для лікування ОА колінних суглобів обґрунтовані високоякісними доказами клінічної ефективності. Європейська протиревматична ліга у настановах 2003 року наполегливо рекомендувала препарати хондроїтину сульфату та глюкозаміну сульфату з найвищим рівнем доказовості. Натомість експерти ESCEO рекомендують призначати патентований кристалічний глюкозаміну сульфат як першочергову терапію з першого кроку лікування, чітко виділяючи його з-поміж інших препаратів глюкозаміну без доказової бази.

Доктор медичних наук, професор Олег Петрович Борткевич (ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» НАМН України») прокоментував сучасні можливості діагностики та терапевтичного впливу на дегенеративний процес у судлах при ОА.



— На сьогодні у лікуванні ОА можна виокремити два основних напрями — терапія для полегшення болю та пригнічення запалення і терапія, спрямована на субстрат захворю-

зміни суглобового хряща. Саме дегенерацію хрящової тканини суглобів сьогодні розглядають як перспективну мішень терапії ОА, хоча реальні можливості впливу на цей процес є доволі обмеженими. На ключовій ролі стану хрящової тканини наголошується у дефініціях ОА, які дають експертні організації. Згідно з визначенням Американської колегії ревматологів остеоартрит – це гетерогенна група станів, які призводять до суглобової симптоматики, що пов'язана зі змінами цілісності суглобового хряща, а також взаємозумовленими змінами в прилеглий кістковій тканині. Схоже визначення дає Всесвітня організація охорони здоров'я: ОА – це хронічне захворювання суглобів, яке прогресує, характеризується первинною дегенерацією суглобового хряща з подальшими змінами субхондральної кістки і ростом остеофітів і супроводжується реактивним синовітом.

Хрящова тканина не містить болючих рецепторів, тому відсутня кореляція між його структурним ураженням, у тому числі за даними рентгенографії, та симптомами, особливо на ранніх стадіях ОА. Згідно з даними американського популяційного проекту з вивчення факторів ризику ОА Johnston County близько 25% дорослого населення мають ознаки ОА колінних та кульшових суглобів, хоча симптоми зауважують менш як 5% респондентів. Звідси розуміння

того, що діагностика ОА за наявності виразної клінічної симптоматики є запізнілою, а перспективний напрям — це початок профілактики руйнування суглобового хряща на стадії безсимптомних змін.

Компонентами гіалінового хряща є хондроцити і супермолекулярний комплекс агрекан, який, у свою чергу, побудований з протеогліканів та глікозаміногліканів. За сучасними уявленнями, хрящова тканина здатна до ремоделювання, яке, з одного боку, полягає в самооновленні (проліферація та диференціація хондроцитів, синтез макромолекул позаклітинного матрикса — протеогліканів, колагену тощо), а з другого боку — в катаболізмі хряща за участю металопротеїназ — стромелізину, колагенази, агреканази. Баланс цих процесів забезпечує нормальне функціонування хрящової тканини. При ОА руйнівна дія агресивних ферментів переважає над процесами оновлення, і матрикс хряща поступово втрачає чітку волокнисту структуру. В місцях найбільш вираженої деструкції виникає запалення, яке переходить у реактивний синовіт і зумовлює клінічні прояви захворювання.

Ідеальний варіант раннього втручання для запобігання тяжким наслідкам ОА – ідентифікація та обстеження груп високого ризику, в тому числі з ознаками спадкової дисплазії сполучної тканини. Проте можливості ранньої діагностики ОА доволі обмежені. Визначення біохімічних маркерів, візуалізаційних ознак (рентгенологічних, магнітно-резонансної томографії) здебільшого проводять у рамках клінічних досліджень, а не в реальному житті. Крім того, не всі критерії візуалізації є чутливими до ранніх змін суглобових тканин при ОА. В результаті профілактичний підхід на практиці майже не реалізований.

Разом із тим раннє застосування СППД є доволі перспективним напрямом, спрямованим не лише на симптоми ОА,

а й на модифікацію субстрату й перебігу захворювання. Запобігти розвитку ОА ми поки що не в змозі, проте результати досліджень демонструють реальну можливість сповільнити чи призупинити прогресування дегенеративних змін суглобового хряща завдяки призначенню СППД. Це завдання не вирішують ані НПЗП, ані кортикостероїди. Особливе місце серед базисних препаратів для терапії ОА посідають сполуки глюкозаміну. Глюкозамін являє собою універсальний структурний компонент для синтезу глікозаміногліканів і протеогліканів у матриксі хряща та синовіальній рідині.

Вирішальне значення для реалізації хондропротективної дії глюкозаміну мають стабільність молекули та біодоступність, тобто здатність проникати до суглобових структур після перорального прийому. Результати досліджень отримані лише для стабільного кристалічного глюкозаміну сульфату (препарат ДОНА) і демонструють, що препарат, досягаючи хрящової тканини і синовіальної рідини, створює там ефективну концентрацію і має достатній тривалий період напіввиведення ($T_{1/2}$ 15 год) для забезпечення терапевтичного ефекту.

У рекомендаціях Асоціації ревматологів України з ведення хворих на ОА зазначено, що СППД слід призначати паралельно із НПЗП та глюкокортикоїдами, а не лише тоді, коли протизапальна та знеболювальна терапія виявилась недостатньо ефективною. Медикаментозну терапію обов'язково слід проводити одночасно із навчанням пацієнта, контролем маси тіла, заходами фізичної реабілітації. Саме такий комплексний підхід визнаний в усьому світі та є базовою стратегією лікування ОА для запобігання інвалідизуючим наслідкам захворювання та відтермінування операції із заміни суглоба.

Підготував **Дмитро Молчанов**

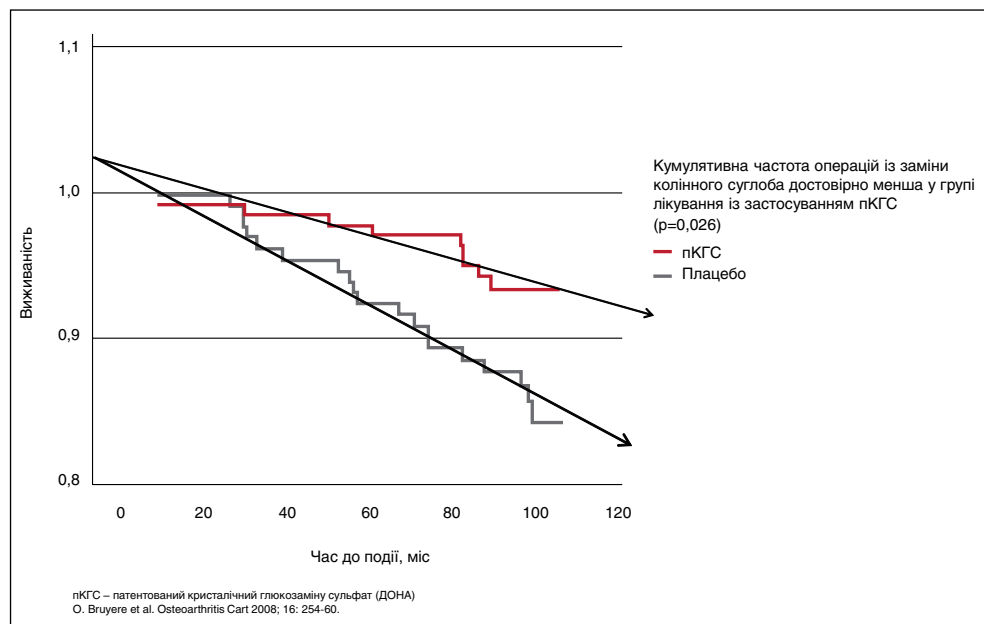


Рис. 2. Терапія пКГС відтерміновує потребу в повній заміні суглоба

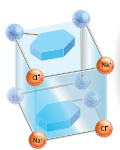


Дона®
Глюкозамина сульфат

МЕДА

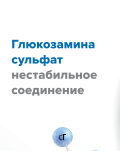
Единственный глюкозамин, эффективность которого в лечении остеоартроза доказана клиническими исследованиями¹

Дона – патентированный кристаллический глюкозамина сульфат (пКГС), стабильное соединение²



1500 мг

→



1500 мг

→



1500 мг

→



1500 мг

→



1500 мг

→



1500 мг

Пик концентрации в плазме
8,9 µM

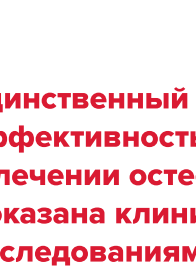
Концентрация в синовиальной жидкости
4,34 µM

Пик концентрации в плазме
2,7 µM

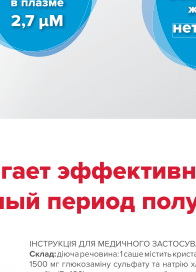
Концентрация в синовиальной жидкости
нет данных

Глюкозамина сульфат
нестабильное соединение

Глюкозамина гидрохлорид³



Т_{1/2} 15ч



Т_{1/2} 2,5ч

Только пКГС достигает эффективной концентрации и имеет необходимый период полувыведения

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ЗАСТОВУПАНИЙ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ «ДОНА» (DONA)¹
Синтезовано: 1500 мг глюкозаміну сульфату та неріор хлориду 384 мг; домішки: речовини: аспірин (Е 95), сорбіт (Е 420), кислота лимонна безводна, манітол 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 M04A X05. **Показання.** Лікування симптомів остеоартрозу, зобов'язано функціонального обмеження. **Протипоказання.** Пацієнти чутливі до глюкозаміну або до будь-якої із домішок: ревматизм, порушення функцій печінки та нирок у стадії декомпенсації, свідомість до крові. **Порошок для орального розчину** містить аспірин і тому протипоказаний пацієнтам із фенілкетуриєю. Препарат «ДОНА» не можна застосовувати пацієнтам із алергією на молоски, оскільки дона речовина отримана із молоски. **Побічні реакції.** Крайній одинокі частоти розвитку побічної реакції лікарського засобу: **частіше** до 170, частіше – від 170 до 1700, частіше – від 1700 до 17000, рідко – від 17000 до 170000, дуже рідко – від 17000 до 170000, невідомо часті – частіше не може бути оцінено з доступних даних. З боку травної системи: часті – біль у животі, метеоризм, диспепсія, діарея, запор, нудота; з боку нервової системи: часті – головний біль, сонливість, апатичність, невідомо часті – запам'ятовування з боку нервової системи: невідомо часті – алергічні реакції; з боку органів зору: невідомо часті – роздвоєння зору; з боку шкіри та її структури: часті – еритема, свербіж, висипання, невідомо часті – висипання червоний набір, кропивниця, випадіння волосся. **Терми придатності.** 3 роки. Дітям заборонено поручу давати тільки для продукції у невідомо частоті застосування у випадку її правильного зберігання. **Умова зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °C. **Упаковка.** Саше з прикривальним матеріалом, який складається з паперу/алюмінію/поліетилену, складанням розчиняється в чашці розчину. По 20 або 30 саше у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Роттафарм ГмбХ, Бранденбург, РП. UA08780101 до 01.07.2019, UA14780101 до 22.11.2019.

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПРОФЕСІОНАЛІВ МЕДИЦИНИ (ВАРІАНТИ ПІДКЛАСІВ ПРАКТИКИ)
Література: 1. Bonan-Blois J.A., Carlsberg S., Largo R., Henne-Bonmont G. Glucosamine sulfate for knee osteoarthritis: science and evidence-based use. *Therapy*. 2010; 10(7):619-634. 2. Rowan L.S., Roda E., Rowan L.S., Locatelli M., Givonelli 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 G.C., Pham A.H., Sandy J.D., Hua C., Kim-Rodols 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 Фармасвітсгалка Санкт-Петербург ГмбХ
Представительство в Україні і странах СНГ
01054, г. Киев, ул. О. Гончара, 57-Б, этаж 6.
www.meda.ua

Формирование фармакорезистентности и ее влияние на долговременную эффективность ингибиторов ФНО

По материалам научно-практической конференции «Прогнозирование и предупреждение осложнений течения и фармакотерапии ревматических заболеваний» (20-21 октября, г. Киев)

Тема фармакорезистентности к ингибиторам фактора некроза опухоли альфа (ФНО) постепенно приобретает все большую практическую значимость для украинских врачей в связи с увеличением частоты применения биологических агентов в лечении ревматических заболеваний. И хотя этот показатель в нашей стране пока не сопоставим с показателем европейских стран, в ряде ситуаций уже встает вопрос о коррекции терапии у пациентов, которые начали получать биологические препараты несколько лет назад.



Как предотвратить снижение или потерю эффективности биологической терапии, какими алгоритмами пользоваться, если врач столкнулся с данной проблемой, и какие препараты выбирать на различных этапах ле-

еще совсем недавно наиболее актуальными были вопросы оптимальных режимов их применения, то сегодня нередко встает вопрос о дальнейшем ведении пациентов с недостаточным ответом на терапию.

В настоящее время выделяют два вида неэффективности биологических лекарственных средств: первичную и вторичную. При первичной неэффективности терапии пациенты изначально не достигают клинической ремиссии или не ощущают улучшения течения заболевания, что связано часто с ФНО-независимым патогенезом заболевания или очень быстрой выработкой антител (АТ) к препаратам. Вторичная неэффективность констатируется, если после достижения клинического ответа на лечение в дальнейшем наблюдается его снижение/потеря (возникают рецидивы, ухудшается течение заболевания на фоне

— За последние три года в Украине сделан серьезный шаг вперед в области применения биологических препаратов в лечении ревматических заболеваний, и если

Вторичную эффективность/неэффективность биологического препарата эксперты предлагают оценивать двумя путями: с помощью определения концентрации препарата в сыворотке крови и определения наличия и титра АТ к нему. Стабильность концентрации действующего вещества в крови во многом определяет также его безопасность. Соответственно, наиболее предпочтительными для применения являются биологические препараты, концентрация которых в крови остается достаточно стабильной, и, как показывают данные исследований, ингибиторы ФНО отличаются друг от друга в этом отношении. Так, риски достижения пределов эффективности и безопасности наиболее велики для инфликсимаба. Колебания концентрации этого препарата из-за больших интервалов между введениями и высоких пиковых концентраций могут выходить за пределы верхней и нижней границ терапевтического окна, что увеличивает риски возникновения побочных эффектов и потери эффективности лечения. В отличие от инфликсимаба этанерцепт демонстрирует гладкий профиль колебаний концентрации, что может объяснять лучший профиль безопасности и низкую вероятность снижения эффективности терапии.

Рассматривая вторую возможную причину снижения или потери эффективности биологических агентов — иммуногенность, следует отметить, что согласно наиболее распространенной и понятной версии вероятность образования АТ во многом зависит от структуры препаратов. Биологические препараты в зависимости от наличия и доли в молекуле чужеродного белка делятся на химерные мышино-человеческие АТ (содержат до 25% мышинового белка — например, инфликсимаб, ритуксимаб); гуманизированные (до 5% мышинового белка — тоцилизумаб, цертолизумаб); полностью человеческие (не содержат чужеродный белок — адалимумаб, этанерцепт, голимумаб). Именно на чужеродный мышинный антиген вырабатываются в первую очередь АТ, которые в зависимости от типа связи с ингибитором ФНО делятся на нейтрализующие и не нейтрализующие.

Нейтрализующие АТ связываются с активной частью ингибиторов ФНО (такие АТ вырабатываются часто к инфликсимабу), не нейтрализующие — фиксируются к другим частям препарата (характерны для этанерцепта). Данная теория позволяет сегодня в некоторой мере объяснить связь между наличием АТ и эффективностью или неэффективностью биологических препаратов, хотя результаты изучения спектра АТ у пациентов, получающих биологические агенты, продемонстрировали неоднозначность этой

проблемы. Оказалось, что АТ вырабатываются не только к активному центру, но и к неактивным частям молекул ингибиторов ФНО, а также к конгломератам, которые образуют препараты. Кроме того, на риск уменьшения или потери эффективности лечения влияет не только сам факт появления АТ, но и их концентрация в крови.

Если оценивать ингибиторы ФНО с точки зрения обеспечения стабильности концентрации в крови и выработки АТ (частота появления и вид АТ), то наиболее предпочтительным выглядит этанерцепт, для которого характерна меньшая иммуногенность по сравнению, например, с инфликсимабом и адалимумабом. В экспериментах *in vitro* и клинических исследованиях показано, что в отличие от этих препаратов образование АТ на фоне применения этанерцепта происходит крайне редко, количество образующихся АТ небольшое и они не влияют на эффективность лечения, поскольку не взаимодействуют с его активным центром (E.S. Keystone, 2004; M.K. De Vries, 2009; S. Tyrling, 2007). В то же время применение инфликсимаба обуславливает появление АТ в 29-43% случаев, что приводит к уменьшению или потере клинического ответа (G.S. Wolbink et al., 2009). Несколько лучшие результаты получены для адалимумаба, однако частота выработки АТ и снижения эффективности терапии на фоне использования данного препарата также достаточно высока (G.M. Bartels et al., 2011). Кроме того, показано, что выработка АТ к инфликсимабу связана с развитием побочных эффектов: у 10,5% пациентов появление инфузионных реакций связано с наличием АТ (Pascual-Salcedo et al., 2011). У пациентов, получающих терапию другими ингибиторами ФНО, взаимосвязь между выработкой АТ и реакциями на введение не выявлена.

Предполагается, что побочные реакции на введение инфликсимаба связаны с образованием нерастворимых больших комплексов АТ и препарата с участием комплемента, которые вызывают синдром активации макрофагов. В то же время для других ингибиторов ФНО характерно образование менее крупных комплексов, которые фагоцитируются макрофагами (С. Duburque, 2003; S. Swanson, 2014).

В настоящее время предложены два пути снижения титра АТ и риска потери эффективности терапии ингибиторами ФНО. Один из них — это применение ингибиторов ФНО в комбинации с метотрексатом (МТ), который снижает выработку АТ к биологическим препаратам. На основании данных клинических исследований, показавших эффективность такого подхода, рекомендовано применять

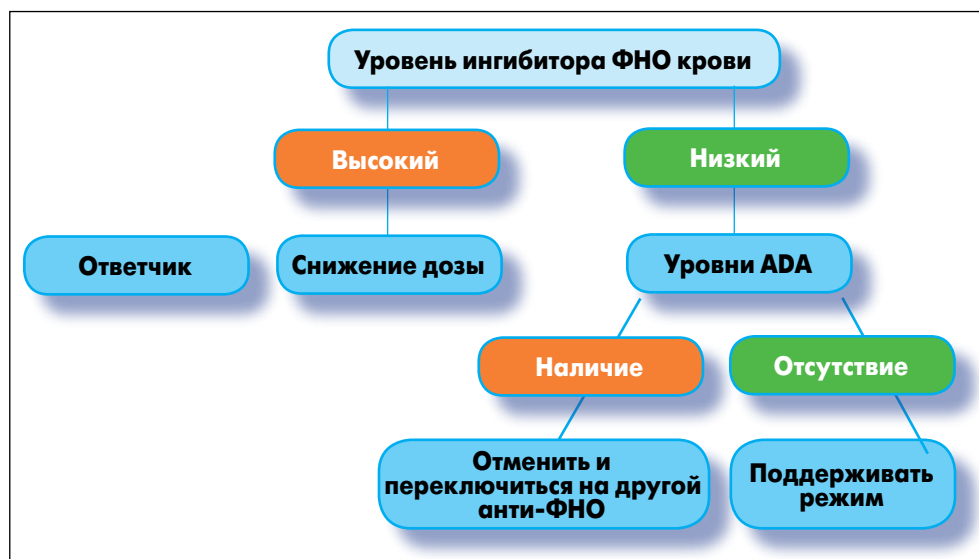


Рис. 1. Алгоритм оценки клинической эффективности ингибиторов ФНО



Рис. 2. Алгоритм принятия решений у пациентов с первичной и вторичной неэффективностью терапии

почти все ингибиторы ФНО в сочетании с МТ в оптимальных дозах.

Второй путь повышения эффективности биологической терапии — ее интенсификация (увеличение дозы препарата, уменьшение интервала между дозами) или перевод на другой препарат.

Однако на сегодня накоплено недостаточно данных, которые позволяли бы утверждать, что эти шаги обеспечат улучшение результатов лечения у всех пациентов, принимающих ингибиторы ФНО. Показано, что уменьшение интервала между введением доз инфликсимаба и адалимумаба приводит к повышению эффективности терапии только в 25 и

15% случаев соответственно у пациентов с наличием АТ к этим препаратам (С. Plasencia, 2012; S.P. Menting, 2014). Таким образом, сокращение интервалов между введением доз биологического препарата с целью повышения эффективности терапии может быть полезным только при отсутствии АТ. Тем не менее в клинической практике достаточно часто используют интенсификацию терапии биологическими агентами и, как показывают результаты непрямого сравнительного анализа, проведенного R. Moorts и соавт. (2011, 2013), потребность в этом наиболее часто возникает у пациентов, получающих инфликсимаб. Несколько реже приходится прибегать

к интенсификации лечения при применении адалимумаба, а наиболее благоприятный показатель продемонстрировал этанерцепт. Что касается переключения на другой ингибитор ФНО, то эффективность данного подхода во многом зависит от наличия АТ и ответа на предыдущую терапию.

На сегодняшний день для оценки ответа на биологическую терапию и для определения тактики ведения пациентов с первичной и вторичной неэффективностью препаратов разработаны ориентировочные алгоритмы (рис. 1, 2). Однако следует понимать, что определение концентрации препаратов в крови и титра АТ помогает прояснить причины неэффективности терапии только у части пациентов, а окончательные рекомендации по ведению таких больных пока что находятся в стадии разработки.

Безусловно, интенсификация терапии и замена препаратов приводят к дополнительному увеличению расходов на лечение, которые изначально достаточно высоки по сравнению со стандартной базисной терапией ревматических заболеваний. Соответственно, расходы на терапию в сумме оказываются наиболее высокими при использовании инфликсимаба и наименьшими — при применении этанерцепта (R. Moorts et al., 2013).

Все перечисленные факторы — эффективность биологических агентов, профиль безопасности, переносимость, частота потребности в изменении терапии — в итоге влияют на приверженность пациентов к лечению и, соответственно, на его результаты. Какой из ингибиторов ФНО обеспечивает наибольшую приверженность пациентов к лечению — ответ на этот вопрос получен при анализе результатов регистров. В крупном датском регистре DANBIO, в котором на протяжении 10 лет оценивали частоту приема и отмены биологических агентов, показано, что среди ингибиторов ФНО наибольшая частота удержания на терапии (в течение 4 лет) и наименьшая частота отмены характерны для этанерцепта. Подобные результаты получены и в регистре LORHEN: на протяжении

3 лет лучше всего сохраняли приверженность к лечению пациенты, принимавшие этанерцепт, несколько худшие результаты получены для адалимумаба, и наиболее низкий показатель зарегистрирован в группе инфликсимаба. По результатам регистра BIOBADASTER этанерцепт продемонстрировал также наиболее низкую частоту развития побочных эффектов по сравнению с адалимумабом и инфликсимабом.

На основании вышеизложенного профессор О.Б. Яременко сделал следующие выводы:

- клинический ответ на терапию биологическими агентами является многофакторным, и иммуногенность препаратов — лишь один из механизмов, объясняющий их неэффективность;
- появление АТ к биологическому препарату может являться причиной снижения концентрации действующего вещества в крови, уменьшения выраженности клинического ответа на терапию, увеличения риска побочных эффектов на введение препарата и в итоге — снижения приверженности больных к лечению;
- применение МТ в комбинации с биологическими агентами снижает вероятность образования АТ к блокаторам ФНО;
- следует учитывать, что в отличие от других ингибиторов ФНО для этанерцепта не продемонстрирована связь между наличием АТ и ухудшением результатов лечения;
- как показывает практика, приверженность к терапии уменьшается с течением времени для всех ингибиторов ФНО;
- правильный выбор биологического препарата с наименьшим риском образования АТ и развития побочных эффектов будет способствовать увеличению длительности и улучшению результатов лечения.

Подготовила **Наталья Очеретяная**
Список литературы находится в редакции.
Статья напечатана при поддержке
представительства
«Файзер Эйч.Си.Пи.Корпорейшн» в Украине.
WUKENB0316035

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:

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?

.....

* 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

Аневризми коронарних артерій: аналіз клінічних випадків

Аневризми коронарних артерій (АКА) – доволі рідкісна патологія коронарних судин, за якої спостерігається локальне розширення просвіту коронарних артерій на 50% і більше щодо проксимального сегмента. Згідно з результатами досліджень A.S. Daoud і співавт. АКА виявлено в 1,4% випадків під час аутопсій 694 хворих у віці старше 16 років. Найбільш часто АКА виявляють у правій коронарній артерії (ПКА), далі – у стовбурі лівої коронарної артерії (ЛКА), у правій міжшлуночковій гілці (ПМШГ) і огинаючій гілці (ОГ) ЛКА. Крім того, АКА можуть бути множинними [5].

Найбільш повною та поширеною є така класифікація АКА [1, 4, 6]:

1. Локальні аневризми:
 - 1.1. вроджені;
 - 1.2. набуті як результат атеросклерозу, запалення, травми, неоплазії, артеріовенозної фістули.
2. Пов'язані з розшаруванням:
 - 2.1. первинні;
 - 2.2. при розшаровуючих аневризмах грудного відділу аорти.
3. Дифузна артеріовенозна фістула.

Найбільш часто АКА мають атеросклеротичну етіологію [1, 2]. Другими за частотою є аневризми вродженого походження [4, 6]. Доволі часто зустрічаються АКА після запальних захворювань, таких як синдром Кавасакі [3]. В літературних джерелах описані випадки АКА травматичного походження після спроби проведення ангіопластики [2].

Суперечливими є світові дані щодо клінічної значущості цієї патології. Відомо, що перебіг захворювання здебільшого безсимптомний, тож зазвичай його виявляють випадково. Проте аневризми призводять до підвищеного ризику виникнення інфаркту міокарда. Описано випадки стенокардії у дітей, єдиною причиною розвитку якої були множинні АКА [7]. Рідко, але трапляються випадки розриву АКА з розвитком гемоперикарду і тампонади серця, що завершуються смертю пацієнта.

У Національному інституті серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України (далі – Інститут) накопичено чималий досвід стосовно виявлення та лікування АКА. У період з 2000 по 2016 р. на базі Інституту виконано 3846 стентувань коронарних артерій, із них – 6 ендопротезувань з приводу АКА (0,16%). Усі випадки відрізнялися за клініко-ангіографічною картиною.

Клінічний випадок № 1

Пацієнтка С., 58 років, звернулася в Інститут для обстеження з приводу болі в грудній клітці без чіткого зв'язку з фізичним навантаженням (тривалість анамнезу близько 4 місяців) та неконтрольованим підвищенням артеріального тиску (АТ). Електрокардіограма (ЕКГ) ознак гіпоксії міокарда не виявила. За результатами навантажувальних проб (тредмил-тест) встановлено дрібновогніщеві зміни передньої та задньої стінок лівого шлуночка (ЛШ). Під час ЕхоКГ-обстеження зафіксовано гіпокінезію задньої стінки ЛШ. Зважаючи на вищеописані дані, хворій рекомендовано проведення коронаровентрикулографії (КВГ). Дані КВГ: тип кровопостачання серця збалансований; у середній третині ПМШГ ЛКА виявлено 50-70% стеноз (рис. 1); в ОГ ЛКА значимих стенозів не виявлено; ПКА – аневризма середньої третини (рис. 2); при лівій вентрикулографії виявлено гіпокінезію задньої стінки ЛШ. Зважаючи на клініко-ангіографічні дані, хворій виконано ендопротезування ПМШГ ЛКА і ПКА. В ПМШГ ЛКА після предилатації балоном-катетером 2,0×9,0 мм імплантовано стент-систему Taxis 2,75×32 мм (12-14 атм) (рис. 3). Аневризму ПКА ендопротезовано стент-системою Graft Master 3,5×26 мм (12 атм) з гарним ангіографічним результатом (рис. 4). Одразу після коронарного втручання хвора отримала навантажувальну дозу клопидогрелю. Надалі пацієнтці рекомендовано прийом клопидогрелю по 75 мг/добу протягом року та ацетилсаліцилової кислоти (АСК) 100 мг/добу пожиттєво з обов'язковою корекцією АТ і рівня ліпідів крові.

Клінічний випадок № 2

У серпні 2008 р. в Інститут поступив пацієнт О., 22 роки, з діагнозом ішемічної хвороби серця (ІХС) та перенесеним інфарктом міокарда в анамнезі. На момент госпіталізації хворий скарж не мав. За 2 тижні до цього пацієнт був доправлений у районну лікарню зі скаргами на різкий біль у ділянці серця, який тривав кілька годин, з попереднім діагнозом гострого коронарного синдрому (ГКС). Зі слів хворого ці скарги з'являлися періодично протягом кількох останніх днів.

Пацієнту було виконано низку стандартних досліджень, у тому числі ЕКГ, ЕхоКГ. На ЕКГ зареєстровано синусовий ритм із частотою серцевих скорочень (ЧСС) 90 уд/хв. Електрична вісь серця – не відхилена. Зафіксовано зміни у вигляді дугоподібного підйому над ізолінією сегмента S-T у відведеннях V2-V3 (різко виражена елевация +9-15 мм); у відведеннях I, AVL, V4-V5 – помірно виражена елевация.

Під час виконання ЕхоКГ виявлено виражену гіпокінезію передньої стінки та верхівки ЛШ, фракція викиду (ФВ) становила 50%. На підставі цього діагностовано перенесений інфаркт міокарда передньої стінки ЛШ.

Пацієнта було направлено в Інститут для проведення додаткових діагностично-лікувальних заходів.

Після докладного збору анамнестичних даних стало відомо, що рік тому в пацієнта спостерігалися епізоди підвищення температури тіла до фебрильних цифр, що погано піддавалися антипіретичній терапії та були резистентні до антибіотиків, а також висипання на тілі, які були розцінені як алергічна реакція на медикаменти, та артралгії. З приводу вищеописаних скарг пацієнт був госпіталізований у центральну районну лікарню з діагнозом «гостре респіраторне вірусне захворювання, тяжкий перебіг, гіпертермічний синдром; atopічний дерматит; ексудативний перикардит». В аналізах крові прискорена ШОЕ до 64 мм/год, лейкоцитоз до $14,4 \times 10^{12}/л$ з паличкоядерним зсувом до 17%, С-реактивний білок ++++, результат аналізу на антистрептолізин-О крові – негативний. За результатами загального аналізу сечі – лейкоцитурія, за показниками ЕхоКГ – ознаки ексудативного перикардиту. Пацієнту проведено антибактеріальну терапію, терапію глюкокортикостероїдами, на тлі якої спостерігалася певна позитивна динаміка.

Хворого було виписано за місцем проживання з рекомендаціями повторного огляду через місяць. Однак у зв'язку з відсутністю скарг він протягом року до лікарів не звертався.

В Інституті пацієнтові виконано комплекс діагностичних процедур. На ЕКГ виявлено синусовий ритм із ЧСС 86 уд/хв, незначну елевацию сегмента S-T у відведеннях V2-V3 (+2-3 мм). Під час ЕхоКГ зафіксовано помірну гіпокінезію передньої стінки і верхівкового сегмента ЛШ. ФВ ЛШ – 52%. При проведенні КВГ виявлено аневризму ПМШГ ЛКА, а також зниження скоротливості передньо-бокового та верхівкового сегментів ЛШ. При цьому



О.В. Левчишина

збережено гарний кровотік коронарними артеріями (рис. 5, 6).

На підставі даних анамнезу, результатів ЕКГ, ЕхоКГ, КВГ пацієнту встановлено діагноз «хвороба Кавасакі, що ускладнена аневризмою ПМШГ ЛКА і, як наслідок, перенесеним інфарктом міокарда».

Враховуючи розміри та локалізацію аневризми, було прийнято рішення виконати ендопротезування ПМШГ ЛКА з імплантацією стент-графту в проксимальний відділ артерії з метою закриття «вхідних воріт» утворення для запобігання рецидиву інфаркту міокарда. Для збереження кровотоку в значущих 1-й септальній і 1-й діагональній гілках – виконати ендопротезування дистальної частини аневризми ПМШГ ЛКА з використанням металевих («непокритих») стентів.

Під час проведення втручання проксимальну частину аневризми було закрито системою стент-графт JOSTENT GraftMaster 3,5×16,0 мм, середню – з використанням двох «непокритих» стентів Driver 4,5×24,0 мм, Driver 3,0×15,0 мм. На контрольних ангіограмах зафіксовано значне зниження надходження контрастної речовини в порожнину аневризми, формування основного ходу ПМШГ ЛКА при збережених бокових гілках.

Пацієнта виписано на другий день після операції під спостереження кардіолога за місцем проживання і рекомендовано прийом АСК 100 мг/добу і клопидогрелю – 75 мг/добу. Через місяць виконано контрольну коронарографію, результати якої показали повне виключення порожнини аневризми з кровообігу зі збереженням гарного кровотоку по ЛКА (рис. 7, 8). Хворого виписано



Рис. 1. Коронарограма ЛКА у пацієнтки С. до стентування ПМШГ ЛКА у правій косій проекції з краніальним відхиленням



Рис. 3. Коронарограма ЛКА у пацієнтки С. після стентування ПМШГ ЛКА у правій косій проекції з краніальним відхиленням



Рис. 2. Коронарограма ПКА у пацієнтки С. до стентування у лівій косій проекції



Рис. 4. Коронарограма ПКА у пацієнтки С. після стентування у лівій косій проекції



Рис. 5. Коронарограма пацієнта О. з аневризмою проксимального відділу ПМШГ ЛКА у правій косій проекції з краніальним відхиленням до стентування



Рис. 6. Коронарограма пацієнта О. з аневризмою проксимального відділу ПМШГ ЛКА у лівій косій проекції з краніальним відхиленням до стентування



Рис. 7. Коронарограма ЛКА у пацієнта О. у правій косій проекції з краніальним відхиленням через місяць після стентування



Рис. 8. Коронарограма ЛКА у пацієнта О. у лівій косій проекції з краніальним відхиленням через місяць після стентування

з рекомендаціями позитивного прийому АСК 100 мг/добу і клопидогрелю 75 мг/добу протягом 1 року.

Клінічний випадок № 3

Цей клінічний випадок є яскравим прикладом АКА атеросклеротичного генезу в поєднанні з некардіальною анеризмою судини. У червні 2016 р. в Інститут було госпіталізовано хворого Д., 69 років, зі скаргами на за грудиною болі під час фізичного навантаження. Пацієнт страждає на ІХС протягом останніх трьох років. Результати ЕКГ виявили дрібновогніщеві зміни задньо-бокової стінки ЛШ. При ЕхоКГ встановлено гіпокінезію задньої стінки ЛШ, ФВ при цьому збережена і становить 56%. Крім того, при ультразвуковій діагностиці (УЗД) виявлено анеризму інфраренального відділу аорти діаметром 6,2 см із пристінковим тромбозом. Пацієнт має також супутній цукровий діабет 2 типу в стадії компенсації. За результатами КВГ, ПМШГ ЛКА — прохідна, 30% стеноз у проксимальній третині та інтрамуральний хід з компресією до 70% у середній третині; 90% стеноз середньої третини ОГ ЛКА та відразу за ним — мішкоподібна анеризма судини зі сповільненим кровотоком у дистальному руслі артерії (рис. 9);



Рис. 9. Коронарограма пацієнта Д. з мішкоподібною анеризмою ОГ ЛКА в каудальній проекції до стентування



Рис. 10. Коронарограма пацієнта Д. з анеризматичним розширенням гілки гострого краю ПКА в лівій косій проекції



Рис. 11. Аортограма інфраренального відділу аорти пацієнта Д. до корекції анеризми



Рис. 12. Коронарограма ЛКА пацієнта Д. в каудальній проекції після стентування

ПКА — прохідна, в проксимальній третині виявлено 30% стеноз та анеризматичне розширення гілки гострого краю в середній та дистальній частинах (рис. 10); скоротливість ЛШ — збережено. Під час аортографії низхідної частини аорти виявлено інфраренальну анеризму 65 мм у діаметрі (рис. 11). За даними КТ, у пацієнта нижче відходження ниркових артерій виявлено анеризму аорти з максимальним діаметром 60 мм, протяжністю 125 мм до рівня біфуркації, з масивними напівциркулярними й циркулярними пристінковими масами та максимальним діаметром просвіту 40 мм; довжина проксимальної шийки анеризми — 10 мм, діаметр — 25 мм; ознак екстравазації контрастної речовини немає. Під час консультації з хірургами відділення патології аорти прийнято рішення виконати поетапне лікування хворого. З метою уникнення геморагічних ускладнень першим етапом проведено хірургічне усунення анеризми інфраренального відділу аорти за допомогою протезу. Після видалення дренажів другим етапом пацієнтові виконано ендпротезування ОГ ЛКА: після предилатації субтотального стенозу середньої третини артерії балоникатетером 2,5×10,0 мм (12 атм) імплантовано стент-систему GraftMaster 3,5×26,0 мм (18 атм) з гарним ангіографічним результатом. Порожнина анеризми «виключена» з коронарного кровотоку (рис. 12). Пацієнту після отримання навантажувальної дози клопидогрелю (600 мг) рекомендовано прийом цього препарату в дозі 75 мг/добу протягом року та АСК 100 мг/добу позитивно.

Клінічний випадок № 4

У 2009 р. в Інститут був госпіталізований пацієнт Д., 67 років, з діагнозом аортального стенозу IV ступеня з кальцинозом 3+, анеризматичним розширенням висхідної аорти та ІХС. Під час ЕхоКГ виявлено комбіновану ваду серця з перевагою стенозу (градієнт систолічного тиску на аортальному клапані становив 75 мм рт. ст., зворотний тік +, кальциноз +++), двостулковий аортальний клапан, анеризматичне розширення висхідної аорти до 4,5 см, ФВ ЛШ — 48%. Під час КВГ, окрім ураження аортального клапана, виявлено анеризму проксимальної третини ПМШГ ЛКА, 50% стеноз перед анеризмою, видимих атеросклеротичних звужень у басейнах інших коронарних артерій немає, тиск у легеневій артерії — 35 мм рт. ст. (рис. 13). Після консультації з хірургами відділення хірургічного лікування набутих вад серця прийнято рішення першим етапом виконати ендпротезування анеризми ПМШГ ЛКА. Після предилатації 50% стенозу проксимальної третини артерії балоникатетером

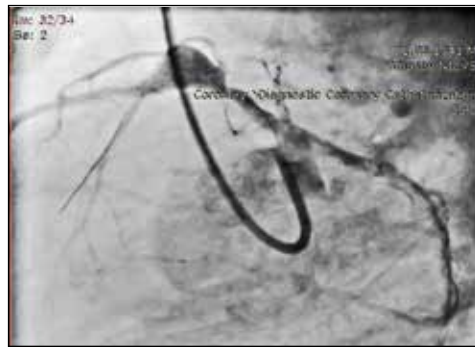


Рис. 13. Ангіограма ЛКА у пацієнта Д. з анеризмою ПМШГ ЛКА до стентування

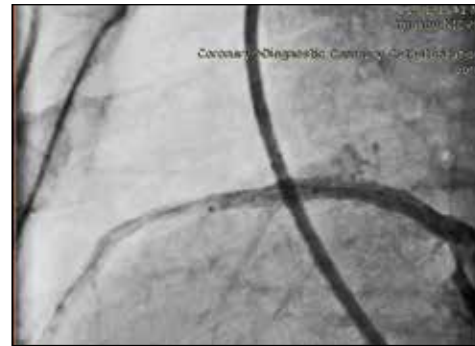


Рис. 14. Ангіограма ЛКА у пацієнта Д. після ендпротезування анеризми ПМШГ ЛКА

2,5×20,0 мм виконано стентування зони звуження і анеризми ендпротезом Graftmaster 3,0×19,0 мм. На контрольній ангіограмі — дисекція артерії по дистальному краю стенту, у зв'язку з чим імплантовано додатковий стент CHRONO 3,0×16,0 мм (12 атм) (рис. 14).

Пацієнтові після отримання навантажувальної дози клопидогрелю (600 мг) рекомендовано прийом цього препарату в дозі 75 мг/добу та АСК 100 мг/добу протягом 3 міс з наступним протезуванням аортального клапана та корекцією звуження висхідної аорти.

Клінічний випадок № 5

Цей клінічний випадок є яскравим прикладом поєднання атеросклеротичного звуження і АКА. Пацієнтка Я., 65 років, поступила в Інститут з діагнозом «ІХС, стенокардія напруги III ФК, гіпертонічна хвороба II Б, стан після стентування ПМШГ ЛКА (2004 р.)». Під час КВГ виявлено 70% стеноз середньої третини ПКА та анеризму проксимальної третини артерії (рис. 15). Пацієнтці після предилатації 70% стенозу середньої третини ПКА балоникатетером 2,5×14 мм (10 атм) виконано ендпротезування артерії стент-системою Multi-Link Vision 3,0×15,0 мм (12 атм) і стентування АКА стент-системою GraftMaster 3,0×26,0 мм (18 атм) (рис. 16, 17). Після отримання навантажувальної дози клопидогрелю (600 мг) рекомендовано прийом цього препарату в дозі 75 мг/добу протягом 1 року та АСК 100 мг/добу позитивно.

Клінічний випадок № 6

Доволі рідкісним виявився випадок пацієнта В., 58 років, у якого при КВГ діагностували анеризму середньої третини ПКА. Клінічно хворий скаржився на напади за грудиною болю під час фізичного навантаження. ЕКГ показала дрібновогніщеві зміни у III відведенні, за результатами ЕхоКГ встановлено гіпокінезію задньої стінки ЛШ. Зважаючи на клініко-ангіографічну картину, прийнято рішення виконати ендпротезування. Стентування анеризми середньої третини ПКА виконано з використанням стент-систем GraftMaster 3,5×19 мм та 3,5×16 мм (18 атм). Контрольна ангіограма показала, що порожнину анеризми виключено з кровотоку. Хворому призначено навантажувальну дозу клопидогрелю (600 мг) одноразово і рекомендовано прийом цього препарату 75 мг/добу і АСК 100 мг/добу. Під час виписки було виконано ЕКГ, яка показала, що дрібновогніщеві зміни відсутні, а при ЕхоКГ гіпокінезію задньої стінки ЛШ визначено не було.

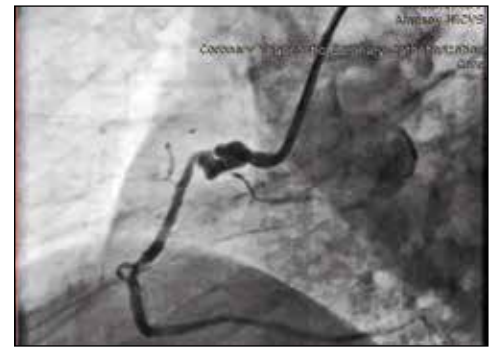


Рис. 15. Ангіограма ПКА у пацієнтки Я. з анеризмою устя ПКА та 70% стенозом середньої третини ПКА до стентування

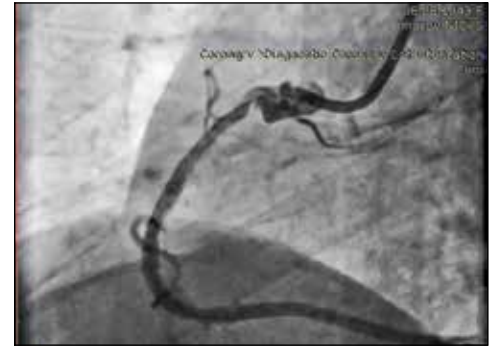


Рис. 16. Ангіограма ПКА у пацієнтки Я. з анеризмою устя ПКА після ендпротезування 70% стенозу середньої третини ПКА

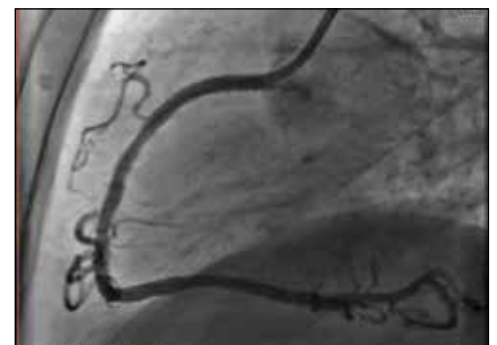


Рис. 17. Ангіограма ПКА у пацієнтки Я. після стентування анеризми устя ПКА

Таким чином, АКА, як правило, самостійно не є небезпечними для пацієнта, однак в деяких випадках, безумовно, погіршують прогноз, особливо в поєднанні з атеросклеротичними ураженнями коронарного русла. Це пов'язано насамперед із неможливістю адекватної колатеральної підтримки з боку артерії, кровотік у якій скомпроментований наявністю анеризматичного розширення. Крім того, наявність АКА підвищує ризик тромбоутворення в цій ділянці з подальшою дисемінацією дистального коронарного русла. Знижений кровотік нижче місця анеризми може не забезпечувати адекватного кровопостачання відповідної анатомічної ділянки. У зв'язку з цим пацієнти з АКА потребують більш ретельного спостереження з метою раннього виявлення та лікування атеросклеротичних стенозів коронарних артерій. Таке спостереження має передбачати обов'язкове виконання контрольної коронарографії не рідше одного разу на рік.

Література

1. Абугов С.А., Сулимов В.А., Удовиченко А.Е. Аневризмы коронарных артерий: три клинических случая. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия, 2004, № 6, с. 36.
2. Бабунашвили А.М., Дундуа Д.П., Карташов Д.С. Развитие аневризмы ствола левой коронарной артерии после коронарной ангиопластики. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия, 1998, № 3, с. 73.
3. Белозеров Ю.М., Брегель Л.В., Дзининский А.А., Субботин В.М. Внезапная сердечная смерть при болезни Кавасаки. РМЖ, 2009, № 1, с. 44.
4. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону / Под ред. Э. Фаучи, Ю. Браунвальда и др. В 2-х томах. Пер. с англ. — М.: Практика — Мак-Гроу-Хилл (совместное издание), 2002, с. 186-188.
5. Daoud A.S., Pankin D., Tulgan H., Florentin R.A. Aneurysms of coronary artery: report of the ten cases and review of the literature. Am. J. Cardiol., 1963, 11, 228.
6. Eshchar Y., Yanini J.H., Deutsch V., Neufeld H.N. Arteriosclerotic aneurism of the coronary artery. Chest, 1977, 72, 374.
7. McMastin D.E., Stoke A.J., Franch R.H. Multiple coronary aneurysms in a child with angina pectoris. N Engl J Med 1974; 290: 669.

И.И. Князькова, профессор кафедры клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета;
Л.В. Шаповалова, заведующая городским ревматологическим отделением городской больницы № 28 г. Харькова

К вопросу о диагностике ревматической полимиалгии

Ревматическая полимиалгия (греч. poly – много + myalgia – мышечная боль) – это системное воспалительное заболевание опорно-двигательного аппарата неясной этиологии, развивающееся преимущественно у людей пожилого и старческого возраста (старше 50 лет) и характеризующееся интенсивной болью и скованностью мышц плечевого и/или тазового пояса, шеи, а также наступлением ремиссии при назначении глюкокортикоидов в небольших дозах [1, 2].

Ревматическая полимиалгия является одним из самых распространенных хронических воспалительных ревматических заболеваний, возникающих у лиц пожилого возраста [3, 4]. В международном масштабе распространенность ревматической полимиалгии колеблется от 28,6 до 133 случаев на 100 тыс. населения старше 50 лет с возрастным пиком в 65–75 лет. Заболевание наиболее часто регистрируется в странах Северной Европы и Скандинавии [5]. Установлено, что заболеваемость ревматической полимиалгией в Норвегии составляет 112,6, в Швеции – 28,6, в Италии и Испании – от 12,7 до 18,7, а в Турции – 3,15 случая на 100 тыс. населения старше 50 лет в год [6]. В Великобритании ежегодная заболеваемость варьирует в диапазоне от 0,01 до 0,08% у лиц в возрасте старше 40 лет [7, 8]. По оценкам Crowson и соавт. [3], пожизненный риск возникновения ревматической полимиалгии в США составляет у женщин 2,4%, у мужчин – 1,7%. В той же популяции ежегодная заболеваемость составляет от 0,5 до 0,6% [9]. Примечательно, что заболевание развивается почти исключительно у физически крепких людей, не имеющих серьезных соматических расстройств, и в 2–3 раза чаще у женщин, чем у мужчин [10]. С постарением населения [11] количество больных ревматической полимиалгией будет увеличиваться.

Данные клинических исследований позволили установить, что у 2–30% пациентов с ревматической полимиалгией диагноз в последующем трансформировался в ревматоидный артрит [12, 13].

Продemonстрировано, что воспалительные ревматические заболевания, в частности ревматоидный артрит, системная красная волчанка, подагра, псориатический артрит и анкилозирующий спондилоартрит, ассоциируются с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, сопровождающимся существенным ростом заболеваемости и преждевременной смертности [14]. Данные систематического обзора (2012) [15] подтвердили существование связи между сосудистыми событиями и ревматической полимиалгией. А.Т. Napcock и соавт. [16] выполнили анализ базы данных General Practice Research Database (Великобритания), в который включили 3249 пациентов с диагнозом ревматической полимиалгии и 12 735 пациентов группы сравнения, не имевших этого заболевания. Установлено, что за период наблюдения в среднем 7,8 года частота сосудистых событий была выше у пациентов с ревматической полимиалгией в сравнении с остальной популяцией (36,1 против 12,2 случая на 1000 человеко-лет; скорректированное отношение рисков 2,6 [при 95% доверительном интервале от 2,4 до 2,9]). Причем величина риска была выше на начальных стадиях заболевания и у пациентов моложе 60 лет на момент постановки диагноза.

В ряде клинических исследований отмечено увеличение риска возникновения некоторых форм злокачественных новообразований при воспалительных ревматических заболеваниях, таких как ревматоидный артрит и системная красная волчанка [17–20]. В последние годы появляются сообщения о повышенном риске развития рака у пациентов с ревматической полимиалгией. Так, в крупномасштабном шведском исследовании [21] с участием 35 918 пациентов, госпитализированных в связи с ревматической полимиалгией и гигантоклеточным артериитом, у 3941 обследованного в последующем обнаружено онкологическое заболевание (кожи [плоскоклеточный рак и меланома], желудка, легких, простаты, почек, нервной системы, новообразования эндокринной системы, а также неходжкинская лимфома, миелома и лейкоз). Причем наибольший риск зарегистрирован в течение первого года после госпитализации. В когортном исследовании S. Muller и соавт. [22] отмечено 69% увеличение риска возникновения злокачественного новообразования в течение первых 6 мес после постановки диагноза «ревматическая полимиалгия». Несмотря на отсутствие

убедительных доказательств в отношении определенного вида злокачественных опухолей, более часто наблюдались опухоли мочевого пузыря, лимфатической и нервной систем и гематологические злокачественные новообразования.

Диагностика ревматической полимиалгии может быть сложной задачей, поскольку ряд клинических и лабораторных признаков также может выявляться и при другой патологии, включая иные ревматологические заболевания, инфекции (остеомиелит, туберкулез, бактериальный эндокардит и др.) и злокачественные новообразования. Кроме того, ответ на стандартизированную терапию может различаться, а значительная часть пациентов и вовсе резистентны к проводимому лечению.

Представляем клинический случай ревматической полимиалгии.

Клинический случай

Пациентка С., 62 года, пенсионерка, поступила в ревматологическое отделение городской больницы № 28 г. Харькова в марте 2016 года с жалобами на повышение температуры тела до 38,6°C, боли в суставах и мышцах верхних конечностей, ограничение движений, плохой сон из-за болей, общую слабость.

Из анамнеза известно, что заболела остро 2 недели назад, после стресса. Лечилась амбулаторно: диклофенак, диклофенак-гель, с незначительным эффектом.

Данные объективного исследования при поступлении: общее состояние средней тяжести, обусловлено суставным статусом. Сознание ясное, питание достаточное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Щитовидная железа не увеличена. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Молочные железы – без уплотнений. Болезненность при пальпации плечевых суставов и мышц плеч; пациентка с трудом поднимает руки до горизонтального уровня, за голову не заводит. Частота дыхательных движений – 20 в минуту. Перкуторно над легкими ясный легочный звук. Аускультативно в легких дыхание везикулярное. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Сердце – деятельность ритмичная, ослаблен I тон на верхушке. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 96 уд/мин. Артериальное давление – 140/90 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги по правой среднеключичной линии. Селезенка не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул и диурез в норме.

Данные дополнительных методов исследования

В крови (в динамике лечения): эритроциты – $4,4 \times 10^{12}/л$; гемоглобин – 128 и 144 г/л; цветной показатель – 0,87 и 0,9; лейкоциты – $7,8 \times 10^9/л$ и $6,7 \times 10^9/л$; эозинофилы – 4%; палочкоядерные – 2%; сегментоядерные – 54%; лимфоциты – 36%; моноциты – 4%; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 50 и 30 мм/ч; уровень С-реактивного белка (СРБ) – 24 мг/л (норма – до 6); ревматоидный фактор (РФ) – 12 МЕд/мл (норма – до 14); общий белок – 76 г/л; сиаловые кислоты – 3,18 ммоль/л (норма – 1,8–2,7 ммоль/л); глюкоза – 3,8 ммоль/л; аспартатаминотрансфераза – 47 Ед/л; аланинаминотрансфераза – 39 Ед/л; общий холестерин – 5,2 ммоль/л; мочевины – 4,4 ммоль/л, 0,064 ммоль/л; креатинфосфокиназа – 113,0 Ед/л (норма – 26–192), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – <7 Ед/мл (норма – до 17,0).

В моче: цвет желтый, удельный вес 1024, прозрачность умеренная, белок, глюкоза, ацетон – не обнаружены, лейкоциты – 4–6 в поле зрения, эритроциты – 0–1 в поле зрения, соли не обнаружены, слизь – в умеренном количестве.

Электrokardiография: ритм ускоренный синусовый, ЧСС 104 уд/мин, признаки гипертрофии левого желудочка. В динамике лечения – ЧСС 72 уд/мин.

Рентгенограмма плечевых суставов: патология не выявлена.

Эхокардиография: начальные признаки атеросклеротического аортокардиосклероза. Фракция выброса – 62%.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек. Заключение. Патологии со стороны печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки, почек не обнаружено.

Диагноз заключительный клинический: ревматическая полимиалгия, активность III ст., с поражением суставов и мышц верхних конечностей, ФН II–III ст.

Проведено лечение: метилпреднизолон 16 мг/сут, пантопрозол, остеогенон, диклофенак. На фоне терапии уменьшились боли в мышцах и суставах, увеличился объем движений, снизилась активность процесса. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии, рекомендовано через месяц постепенное снижение дозы метилпреднизолона на 1 мг в 7–10 дней под контролем клинико-лабораторных показателей, до полной отмены.

Трудности в диагностике ревматической полимиалгии

Большинству врачей знакомы основные характерные признаки ревматической полимиалгии – боли в проксимальных отделах конечностей и утренняя скованность, сопровождающиеся существенным повышением острофазовых показателей. Однако ориентирование только на клинические проявления может приводить к диагностическим ошибкам. Так, проксимальная боль и утренняя скованность отмечаются при многих других заболеваниях. У трети пациентов обнаруживаются системные проявления (лихорадка, потеря аппетита и снижение массы тела) [23]. Кроме того, 15–30% пациентов предъявляют жалобы на боли в дистальных отделах опорно-двигательного аппарата.

Известно, что гигантоклеточный артериит ассоциируется с ревматической полимиалгией. Установлено, что у 10–15% больных с ревматической полимиалгией в последующем будет развиваться гигантоклеточный артериит. При этом у 50% пациентов с гигантоклеточным артериитом обнаруживается ревматическая полимиалгия [23, 24]. Кроме того, значительное повышение лабораторных показателей воспаления может наблюдаться и при другой патологии, в частности ревматологических заболеваниях, злокачественных новообразованиях и инфекциях.

Ряд клиницистов в качестве диагностического теста эмпирически назначают кортикостероиды и полученный ответ используют как главный



И.И. Князькова



Л.В. Шаповалова

дифференциальный признак ревматической полимиалгии. Применение такого подхода также может привести к диагностической ошибке, поскольку прием кортикостероидов, обладающих выраженными противовоспалительными свойствами, способен маскировать симптомы множества тяжелых патологических состояний – ревматологических заболеваний (остеоартроз, ревматоидный артрит и др.), злокачественных опухолей и инфекций, особенно при длительном приеме и в больших дозировках.

Следует отметить, что боли и скованность мышц плечевого пояса определяются у 70–95% пациентов с ревматической полимиалгией (рис.) [25].

Классификационные критерии, позволяющие идентифицировать ревматическую полимиалгию как нозологическую форму, представлены в таблице 1.

Клинические данные свидетельствуют о том, что в ряде случаев первоначальный диагноз в последующем требует пересмотра. Основные патологические состояния, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику

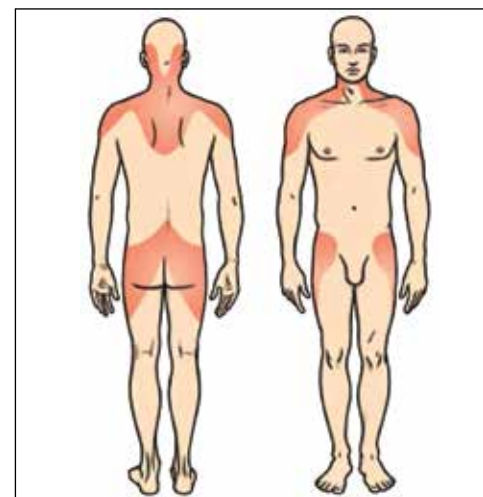


Рис. Типичная локализация боли у пациентов с ревматической полимиалгией

Таблица 1. Классификационные критерии ревматической полимиалгии (EULAR)

Обязательные критерии		
– возраст 50 лет и старше		
– двусторонние ноющие боли в области плечевого пояса		
– повышение уровня СРБ и/или СОЭ		
Критерий	Подсчет при отсутствии данных УЗИ (0–6 баллов)	Подсчет при наличии данных УЗИ (0–8 баллов)
Утренняя скованность более 45 мин	2	2
Боли в области тазобедренных суставов или ограничение их подвижности	1	1
Отсутствие РФ и АЦЦП	2	2
Отсутствие поражения других суставов	1	1
Наличие как минимум одностороннего поддельтовидного бурсита и/или теносиновита бицепса, и/или синовита плечевого сустава (заднего или аксиллярного отдела) и как минимум одностороннего синовита тазобедренного сустава, и/или трохантерного бурсита	–	1
Наличие двустороннего поддельтовидного бурсита, теносиновита бицепса или синовита плечевых суставов	–	1

Для подтверждения диагноза ревматической полимиалгии:
– при отсутствии данных УЗИ у пациентов, соответствующих обязательным критериям, необходимо набрать 4 балла;
– при наличии данных УЗИ у пациентов, соответствующих обязательным критериям, необходимо набрать 5 баллов.

Таблица 2. Заболевания, с которыми проводится дифференциальная диагностика ревматической полимиалгии	
Ревматические заболевания	Клинические признаки
Ревматоидный артрит	Суставной синдром с поражением суставов кистей (II и III пьстно-фаланговые и проксимальные межфаланговые), плюснефаланговых, коленных, лучезапястных, голеностопных суставов; положительные результаты определения РФ, антицитруллиновых антител, в частности АЦЦП и др., рентгенологические признаки (эрозивный артрит, околосуставной остеопороз)
Поздние спондилоартропатии, включая анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит	Боли в поясничной области и утренняя скованность; суставной синдром (возможно поражение крупных, межфаланговых суставов кистей); рентгенологические признаки сакроилеита; псориаз
Ремиттирующий серонегативный симметричный синовит, сопровождающийся мягким отеком (remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema, или сокращенно – синдром RS3PE)	Симметричный множественный синовит, серонегативность по РФ, выраженный двусторонний мягкий отек кистей и стоп
Системная красная волчанка, склеродермия, синдром Шегрена, васкулит	Усталость, утренняя скованность в суставах, системное аутоиммунное заболевание, наличие антинуклеарных антител и антинейтрофильных цитоплазматических антител
Идиопатические воспалительные миопатии (дерматомиозит, полимиозит)	Прогрессирующая слабость в проксимальных мышцах рук и ног, кожные высыпания, повышение уровня креатинкиназы в крови
Невоспалительная патология	
Остеоартроз, деформирующий спондилез	Боли в плечевом суставе, в области шеи и тазобедренных суставов; дегенеративные изменения на рентгенограмме
Плечелопаточный периаартрит, адгезивный капсулит («замороженное плечо»)	Околосуставная боль, ограничение движений; УЗИ и магнитно-резонансная томография позволяют определить характерное воспаление суставной (синовиальной) сумки
Инфекции, включая вирусные синдромы, остеомиелит, бактериальный эндокардит, туберкулез	Лихорадка, потеря веса, шумы в сердце, боль в костях и мягких тканях, гематурия при микроскопии
Хронические болевые синдромы, фибромиалгия, депрессия	Усталость, длительная боль, боли определенной локализации (в мышцах и др.), чувство печали, уменьшение или потеря обычных интересов
Эндокринные и метаболические заболевания, в частности патология щитовидной железы и паращитовидных желез и остеомалация	Боли в костях, усталость; изменения содержания гормонов щитовидной железы и паратормона, кальция, фосфора, витамина D

ревматической полимиалгии, представлены в таблице 2.

Крайне важно исключить активную инфекцию, злокачественные новообразования и другие воспалительные заболевания. Возможны варианты дебюта ревматоидного артрита с симптомов, схожих с таковыми ревматической полимиалгии. АЦЦП являются наиболее диагностически эффективным маркером ревматоидного артрита [26]. АЦЦП включены в классификационные критерии EULAR/ACR и позволяют дифференцировать ревматоидный артрит и ревматическую полимиалгию.

Таким образом, ревматическая полимиалгия не является редким заболеванием. Поскольку в мире количество пожилых людей

продолжает увеличиваться, в ближайшие годы распространенность этой патологии будет возрастать. При подозрении на ревматическую полимиалгию необходимо исключить другие ревматологические заболевания, инфекции (остеомиелит, туберкулез, бактериальный эндокардит и др.) и злокачественные новообразования. Больные с ревматической полимиалгией имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых событий. Знание направлений диагностического поиска является крайне важным для врачей различного профиля, поскольку ранняя диагностика ревматической полимиалгии и дальнейшее правильное ведение пациентов с этим заболеванием существенно улучшают прогноз.

Литература

1. Коваленко В.Н., Шуба Н.М. Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения. – Киев: Катран групп, 2002. – 214 с.
2. Бунчук Н.В. Ревматические заболевания пожилых / Н.В. Бунчук. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 270 с. – С. 6-136.
3. Crowson C.S., Matteson E.L., Myasoedova E. et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases // Arthritis Rheum. 2011 Mar; 63(3): 633-9.
4. Michet C.J., Matteson E.L. Polymyalgia rheumatica // BMJ. 2008 Apr 5; 336(7647): 765-9.
5. Salvarani C., Gabriel S., O’Fallon W., Hunder G.G. Epidemiology of polymyalgia rheumatica in Olmsted County, Minnesota, 1970-1991. Arthritis Rheum 1995; 38: 369-373.
6. Gran J.T., Myklebust G. The incidence of polymyalgia rheumatica and temporal arteritis in the county of Aust Agder, south Norway: a prospective study 1987-94 // J Rheumatol 1997; 24 (9): 1739-43.
7. Smeeth L., Cook C., Hall A.J. Incidence of diagnosed polymyalgia rheumatica and temporal arteritis in the United Kingdom, 1990-2001. Ann Rheum Dis. 2006; 65: 1093-1098. doi: 10.1136/ard.2005.046912.
8. Barraclough K., Liddell W.G., du Toit J., Foy C., Dasgupta B., Thomas M., Hamilton W. Polymyalgia rheumatica in primary care: a cohort study of the diagnostic criteria and outcome. Fam Pract. 2008; 25: 328-333.
9. Doran M.F., Crowson C.S., O’Fallon W.M., Hunder G.G., Gabriel S.E. Trends in the incidence of polymyalgia rheumatica over a 30 year period in Olmsted County, Minnesota, USA // J Rheumatol. 2002 Aug; 29(8): 1694-7.
10. Овчаренко С.И., Морозова Н.В., Давыдова Е.М., Кейко О.И. Сложности диагностики ревматической полимиалгии // Трудный пациент. – 2008. – Ноябрь.
11. Christensen K., Doblhammer G., Rau R., Vaupel J.W. Ageing populations: the challenges ahead // Lancet. 2009 Oct 3; 374(9696): 1196-208.
12. Caporali R., Montecucco C., Epis O. et al. Presenting features of polymyalgia rheumatica (PMR) and rheumatoid arthritis with PMR-like onset: a prospective study // Ann Rheum Dis. 2001 November; 60(11): 1021-1024.
13. Hantzscheil H., Bird H.A., Seidel W. et al. Polymyalgia rheumatica and rheumatoid arthritis of the elderly: a clinical, laboratory, and scintigraphic comparison // Ann Rheum Dis. 1991 September; 50(9): 619-622.
14. Roifman I., Beck P.L., Anderson T.J. et al. Chronic inflammatory diseases and cardiovascular risk: a systematic review. Can J Cardiol 2011; 27: 174-82.
15. Hancock A.T., Mallen C.D., Belcher J., Hider S.L. Association between polymyalgia rheumatica and vascular disease: a systematic review // Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 Sep; 64(9): 1301-5.
16. Hancock A.T., Mallen C.D., Muller S. et al. Risk of vascular events in patients with polymyalgia rheumatica // CMAJ. 2014 Sep 16; 186(13): E495-E501.
17. Kaiser R. Incidence of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature // Clin Lymphoma Myeloma. 2008 Apr; 8(2): 87-93.
18. Smitten A.L., Simon T.A., Hochberg M.C., Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis // Arthritis Res Ther. 2008; 10(2): R45.
19. Gayed M., Bernatsky S., Ramsey-Goldman R., Clarke A., Gordon C. Lupus and cancer // Lupus. 2009 May; 18(6): 479-85.
20. Mosca M., Tani C., Aringer M. et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies // Ann Rheum Dis. 2010 Jul; 69(7): 1269-74.
21. Ji J., Liu X., Sundquist K., Sundquist J., Hemminki K. Cancer risk in patients hospitalized with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a follow-up study in Sweden // Rheumatology (Oxford). 2010 Jun; 49(6): 1158-63.
22. Muller S., Hider S.L., Belcher J. et al. Is cancer associated with polymyalgia rheumatica? A cohort study in the General Practice Research Database // Ann Rheum Dis. 2014 Oct; 73(10): 1769-1773.
23. Dasgupta B., Borg F.A., Hassan N., Alexander L. et al. BSR and BHRP guidelines for the management of giant cell arteritis. Rheumatology (Oxford) 2010; 49(8): 1594-97.
24. Bhaskar D. Concise guidance: diagnosis and management of polymyalgia rheumatica. Clin Med 2010; 10(3): 270-74.
25. Salvarani C., Barozzi L., Cantini F. et al. Cervical interspinous bursitis in active polymyalgia rheumatica // Ann Rheum Dis. – 2008; 67: 758-61.
26. Князькова И.И., Шаповалова Л.В. К вопросу о диагностике ревматоидного артрита // Здоров’я України. – 2014. – № 5. – С. 70-71.

ДАЙДЖЕСТ

Молекулярные мишени фитотерапии заболеваний суставов: как действует СУСТАМАР

Экстракт из корней МАРТИНИИ душистой (Nagragorphytum groscombens) широко применяется в Европе при хронических воспалительных заболеваниях суставов, дегенеративной патологии суставного аппарата, остеохондрозе, боли в спине и др. Эффективность препаратов на основе МАРТИНИИ при лечении остеоартроза и боли в спине доказана в ряде клинических исследований (S. Brien et al., 2006; S.S. Denner, 2007; J.J. Gagnier et al., 2007). И лишь недавно удалось детализировать молекулярные механизмы действия экстракта МАРТИНИИ при артропатиях.

Коллективом исследователей из Германии и Испании (B.L. Fiebich, E. Munoz, T. Rose et al., 2011) изучены эффекты экстракта МАРТИНИИ на культуре человеческих моноцитов. Установлено, что экстракт подавляет воспаление посредством блокады высвобождения простагландина E₂ и фактора некроза опухолей α (TNF-α), а также ингибирования экспрессии микро-РНК, кодирующих циклооксигеназу 2 типа (ЦОГ-2) и провоспалительный интерлейкин IL-6. Эти молекулы давно известны как компоненты воспалительного каскада. Новой находкой стало обнаружение ингибирующего влияния экстракта МАРТИНИИ на

транскрипционный фактор AP-1, который является медиатором активации генов провоспалительных цитокинов. Авторы исследования считают, что благодаря механизму блокирования биосинтеза TNF-α экстракт МАРТИНИИ приближается по фармакологическим свойствам к инъекционным биологическим анти-TNF-препаратам, которые успешно применяются при ревматоидном артрите и других аутоиммунных заболеваниях.

Известно, что активация собственной иммунной системы является первым этапом патогенеза остеоартроза. Синтезируемые в большом количестве TNF-α и IL-1 запускают воспалительный каскад, а также выработку матриксных металлопротеиназ (ММР), которые вовлечены в процессы дегенерации хрящевой ткани. Ранее было установлено, что спиртовой экстракт МАРТИНИИ подавляет индуцированную IL-1 активность ММР в человеческих хондроцитах (G. Schulze-Tanzil et al., 2004). Таким образом, антицитокиновый эффект, реализуемый посредством блокады транскрипционного сигнального пути AP-1, объясняет не только противовоспалительное, но и хондропротекторное действие экстракта МАРТИНИИ.

Phytotherapy Research (2011) DOI: 10.1002/ptr.3636.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

СУСТАМАР

Экстракт МАРТИНИИ **480 мг**

Мрія суглобів!

Новий німецький хондропротектор комбінованої дії

Лікування захворювань суглобів та хребта

Ефективність та безпека доведені ґрунтовними дослідженнями



* – Ribbat J.M., Schikau D. Behandlung chronisch aktivierter Schmerzen am Bewegungsapparat. Natura Med 16 (2001) N3, s 23-30.
Інформація для медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Сустамар Р.П. МОЗ № ІА/12869/01/01 від 09.04.2013 р. Заявник: Еспарма ГмбХ, Німеччина. Виробник: Фарма Вернігероде ГмбХ, Німеччина.
Склад: 1 таблетка містить сухого екстракту з коріння мартинії запальної 480 мг. Лікарська форма: Таблетки, вкриті оболонкою. Показання для застосування: Захворювання, що супроводжуються болем у спині, артрити, тендиніти, тендовагініти, коксартрози, гонартрози, спондилоартрози, остеохондроз та остеохондропатія, як хондропротектор для запобігання ураженням суглобів при інтенсивних навантаженнях. Протипоказання: Підвищена чутливість до компонентів препарату та інші. Побічні ефекти: Надмірна сенсибілізація та інші.



www.espanma.com.ua

Здоров’я України

69

Гранулематоз із поліангіїтом та ураження серцево-судинної системи

Системні васкуліти (СВ) є однією з важливих проблем сучасної медицини, що зумовлено тяжкістю їх перебігу, труднощами діагностики та високою смертністю пацієнтів. Гранулематоз із поліангіїтом (ГПА) відносять до АНЦА-асоційованих васкулітів (антинейтрофільні цитоплазматичні аутоантитіла – АНЦА) [35, 59]. Відносно нещодавно прийнято перейменування гранулематозу Вегенера на ГПА [21], що було спричинено необхідністю перегляду класифікації СВ та удосконалення їх термінології, яка могла б найповніше відображати патоморфологічні особливості хвороби [1]. ГПА – це захворювання, діагностика якого є складним завданням унаслідок того, що хвороба уражає численні органи і системи, а початок захворювання може мати неспецифічні симптоми. Характер прогресування симптомів може коливатись від поступового до швидкопрогресуючого, що загрожує життю хворого [66]. Тому важливими є обізнаність лікарів усіх спеціальностей, особливо первинної ланки, щодо особливостей клінічного перебігу ГПА, в тому числі з ураженням серцево-судинної системи (ССС), та надання медичної допомоги пацієнтам з ГПА.



Г.В. Мостбауер



М.Б. Джус

ГПА – некротизуюче гранулематозне запалення, при якому в патологічний процес залучаються верхні й нижні відділи респіраторного тракту, та некротизуючий васкуліт судин малого та середнього калібру (капіляри, венули, артеріоли, артерії та вени), що часто поєднується з некротизуючим гломерулонефритом (визначення консенсусу Chapel Hill, 2012) [35]. У 2016 році були опубліковані оновлені рекомендації з ведення хворих з АНЦА-асоційованими васкулітами (15 положень), які висвітлюють сучасні погляди щодо діагностики та лікування таких пацієнтів [89].

Епідеміологія. Поширеність ГПА у країнах Європи становить 5 випадків на 100 тис. населення, з більшою частотою в Північній Європі [28]. Щорічна захворюваність становить 2,1-14,4 випадку на 1 млн населення у Європі [86, 89]. ГПА може розвиватися у всіх етнічних групах, але переважно уражає осіб європеїдної раси. Чоловіки і жінки хворіють з однаковою частотою, середній вік хворих – 40 років (віковий діапазон – 8-99 років) [29].

Етіологія і патогенез ГПА залишаються значною мірою невідомими [28, 84, 86]. Розглядають роль інфекції, медикаментів та екологічних чинників у виникненні захворювання у генетично схильних осіб [28, 33, 45]. ГПА – це аутоімунне захворювання [28, 33], в основі якого лежать порушення клітинного і гуморального імунітету. Важливу роль у патогенезі ГПА відіграють АНЦА, специфічні до мієлопероксидази й особливо до протеїнази-3 (PR-3) [34].

ГПА – особлива модель аутоімунної патології, для якої характерна подвійність запальних реакцій, що патогенетично пов'язані з АНЦА: некротизуючий васкуліт з переважним ураженням судин дрібного і середнього калібру різної локалізації і своєрідне гранулематозне запалення, яке супроводжує некротизуючий поліангіїт, перш за все в органах респіраторного тракту [1]. Некротизуючий васкуліт переважно судин дрібного і середнього калібру, з одного боку, і своєрідна гранулематозна запальна реакція, з іншого, мають неоднаковий ступінь вираженості в різних органах і системах організму. ГПА може розвиватися як генералізоване захворювання з тяжкою поліорганною патологією або як локальний процес з ізолюваним ураженням верхніх дихальних шляхів. Після дебюту локальної форми захворювання у подальшому можлива генералізація процесу [1].

Стратифікація ризику. Для проведення стратифікації ризику хворих із вузликовим поліартеріїтом, мікроскопічним поліангіїтом, еозинофілним гранулематозом з поліангіїтом та ГПА Французькою групою з вивчення васкулітів [30] було запропоновано 5 прогностичних факторів ризику (ФР), які становлять так звану п'ятифакторну шкалу (the Five-Factor Score, FFS). Згідно з цією шкалою чотири ФР: вік >65 років, ураження серця, шлунково-кишкового тракту (такі як інфаркт, кровотеча чи панкреатит) і підвищення рівня креатиніну в крові >150 мкмоль/л (кожен з яких оцінюється в 1 бал), пов'язані з несприятливим прогнозом, тоді як п'ятий ФР (ураження ЛОР-органів) асоціюється з кращим прогнозом (відсутність – 1 бал) [30]. Як видно із вищезазначеного, залучення в патологічний процес вісцеральних органів значною мірою впливає на прогноз. Більш сприятливий прогноз для пацієнтів з ГПА із ураженням ЛОР-органів, імовірно, відображає гетерогенність фенотипів цього захворювання.

Клінічні прояви ГПА. У патологічний процес може бути залучений будь-який орган. Крім того, спектр проявів і тяжкість захворювання є гетерогенними [1, 46]. Для ГПА характерна тріада: виразково-некротичні зміни у верхніх дихальних шляхах, трахеї, бронхах; ураження легень та нирок [28, 50]. У патологічний процес залучаються

верхні дихальні шляхи, трахея, бронхи, легені, нирки, суглоби, шкіра і м'язи, ССС, шлунково-кишковий тракт, периферична та центральна нервова система, органи слуху та зору [15, 27, 28, 37, 48, 73]. Акронім ELK застосовують при генералізованій формі ГПА (із залученням у патологічний процес E – ear, nose and throat (ENT); L – lungs; K – kidney) [28].

Уперше ураження серця при ГПА було описано Вегенером у 1936 році [87]. За даними різних авторів, залучення ССС у патологічний процес трапляється у 6-44% випадків ГПА [26, 40, 54, 73]. Однак існують дані літератури і про вищу частоту ураження ССС при ГПА – у 48,6% спостережень [2], у 61% випадків [31] та у 82% хворих, резистентних до індукційної терапії понад 6 міс [53], але слід зазначити, що в дослідженнях брала участь невелика кількість пацієнтів. При ГПА у патологічний процес можуть залучатися як лівий (ЛШ), так і правий шлуночки (ПШ) [53] та всі структури серця: ендокард, міокард, епікард, перикард, клапанний апарат, провідна система серця і великі судини [58] з розвитком різних видів їх ураження. Так, в епікарді часто спостерігається гранулематозне запалення [24, 39], в міокарді – гранулематозне запалення та некротизуючий васкуліт, в ендокарді – запалення з фібриноїдним некрозом і розвиток гранулюми на клапанах [24, 63].

При ГПА описаний широкий спектр патології серця: розвиток перикардиту, міокардиту з коронаритом та ішемією міокарда, ендокардиту з формуванням вад серця (недостатність, стеноз) [41, 73, 75]. Окрім того, при ГПА можуть розвиватися порушення ритму та провідності [20, 24, 26, 39, 43, 60], дилатаційна кардіоміопатія [73, 82], тромбоемболічні ускладнення [6, 51], патологія судин середнього та великого калібру [9, 39, 73, 76], серцева недостатність (СН) [4, 53, 54]. На основі вивчення літературних джерел [47] було проаналізовано частоту клінічних проявів і ураження ССС за даними аутопсій при ГПА.

Характеризуючи ураження ССС при ГПА, необхідно звернути увагу на значну кількість субклінічних і безсимптомних форм, що ускладнює своєчасну діагностику [4, 39, 47, 53]. Так, у 59,7% пацієнтів діагностовано субклінічні зміни [2], що узгоджується з даними літератури [39, 41, 53, 75]. Такий перебіг захворювання пов'язаний з підвищеною захворюваністю та смертністю [41, 73, 75].

Відомо, що ураження ССС при ГПА визначається як фактор прогнозування рецидиву [30, 56, 65], несприятливого прогнозу [30, 31, 65], оскільки серцево-судинні ускладнення були другою причиною смерті хворих з ГПА після патології легень [2]. До того ж залучення ССС у патологічний процес при ГПА є сильним предиктором серцево-судинної смертності, і тому стратифікація ризику за допомогою візуалізації серця рекомендується у всіх пацієнтів з АНЦА-асоційованими васкулітами, незалежно від наявності симптомів або змін даних електрокардіографії (ЕКГ). Слід зазначити, що у хворих з ГПА був виявлений взаємозв'язок між сумарною дозою глюкокортикостероїдів (ГК) і розвитком серцево-судинних ускладнень [2].

Перикардит є найчастішим проявом ураження серця при ГПА [18, 26, 50, 75], становить близько 50-55% патології серця при ГПА [53, 54, 73] і є безсимптомним у більшості випадків [73]. Ураження перикарда зазвичай проявляється у вигляді гострого перикардиту, в тому числі й ексудативного [23, 39], який може бути ускладненням ГПА та мати інфекційну чи уремичну природу. У 45,5% хворих, резистентних до індукційної терапії понад 6 міс, спостерігався ексудативний перикардит, тоді як локалізовані потовщення перикарда – у 54,5% випадків [53]. Дані ехокардіографії (ЕхоКГ) показали значну розбіжність частоти ексудативного перикардиту – від 19 до 55%

[54, 61]. У літературі є поодинокі дані про можливість розвитку в пацієнтів з ГПА констриктивного перикардиту [70]. Так, описані випадки ексудативного перикардиту з тампонадою серця з переходом у констриктивний перикардит у хворих, яким проводили гемодіаліз із приводу ниркової недостатності [90], та ексудативний перикардит (без ниркової недостатності) з розвитком тампонади серця і порушенням провідності серця (повна атріовентрикулярна блокада – АВ-блокада) з позитивним ефектом імуносупресивної терапії [78]. Описаний випадок розвитку перикардиту та коронариту як перших проявів ГПА [18] з підтвердженням за допомогою біопсії перикарду гранулематозного характеру ураження.

Коронарні артерії уражаються при ГПА з розвитком коронариту [18, 73] – до 50% хворих з патологією ССС [54, 74], який є безсимптомним у більшості випадків [73]. Однак, за даними S.D. Parry і співавт. [63], залучення у патологічний процес коронарних артерій спостерігається рідко і характеризується васкулітом, тромбозом коронарних артерій.

Коронарит при ГПА характеризується некротизуючим гранулематозним запаленням артерій малого та середнього калібру, артеріол, преартеріол, капілярів, венул, що може призвести до тромбозу, фіброзу судин і перикардіту [85]. Це підтверджують дані, отримані D. Salazar-Echaiz і співавт. [74]. Так, при аутопсії були виявлені коронарит та оклюзія лівої коронарної артерії з тромбозом за відсутності атеросклерозу. Дослідники вважають [14, 48, 55], що коронарит, а не атеросклероз призводить до ішемії міокарда при ГПА [14]. Також ішемія міокарда може розвиватися внаслідок оклюзії коронарних артерій малого та середнього калібру [48]. Слід зазначити, що спостерігався регрес симптомів під впливом імуносупресивної терапії [14, 55].

За даними дослідження [22], у пацієнтів з ГПА реєстрували підвищений ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) значною мірою у зв'язку з відносно високою частотою гострого інфаркту міокарда (ГІМ). Описані випадки стабільної стенокардії [14], нестабільної стенокардії [47], ГІМ [63, 74, 75] у хворих з ГПА за відсутності атеросклерозу коронарних артерій. Згідно з результатами дослідження [2] у 11,6% пацієнтів з ГПА спостерігались ознаки ураження коронарних артерій. Звертає на себе увагу висока поширеність стенокардії – 9,4%, а частота ГІМ становила 2,2%.

У низці досліджень часто виявляли безсимптомний перебіг коронариту з розвитком безбольового ГІМ [41, 63, 75], що може призводити до збільшення смертності. Тому важливим є обстеження ССС у хворих з ГПА, навіть за відсутності симптомів. Описаний ГІМ з елевацією сегмента ST у ділянці нижньої стінки ЛШ у молодого пацієнта, у якого згодом розвинулися симптоми ГПА та виявлені його серологічні ознаки. За результатами коронарнорентгенокардіографії, гемодинамічно значущого атеросклеротичного ураження коронарних артерій не було зареєстровано, а виявлено оклюзію коронарних артерій дрібного та середнього калібру внаслідок васкуліту, тромбозу [41]. Це вказує на те, що коронарит може розвиватися у дебюті захворювання і тому необхідно проводити обстеження ССС у пацієнтів з уперше виявленим ГПА. Описаний випадок у молодого пацієнта, якому проводили агресивну імуносупресивну терапію, але при цьому в нього виник коронарит з розвитком ГІМ і летальним кінцем [74].

У літературі є дані про те, що для ГПА не характерний прискорений розвиток атеросклерозу, на відміну від інших системних васкулітів [14]. У більшості випадків

ГПА атеросклеротичного ураження коронарних артерій не було зареєстровано. Це відображає той факт, що коронарит і тромбоз коронарних артерій характерніші для ГПА [14, 74], аніж атеросклеротичне ураження коронарних артерій.

Однак є дослідження, результати яких можуть свідчити про прискорений розвиток атеросклерозу при ГПА: було виявлено збільшення товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій, а також підвищені рівні С-реактивного білка (маркера системного запалення), матричних металопротеїназ (MMPs, MMP-3, MMP-9) та ендogenous тканинного інгібітора матричних металопротеїназ (TIMP-1) як маркерів ремоделювання судин [17]. G. Chironi і співавт. [13] відзначили статистично достовірне збільшення частоти виявлення атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях пацієнтів з васкулітом (58%) порівняно з контрольною групою (33%), незалежно від серцево-судинного ризику за шкалою SCORE і рівня С-реактивного білка. Дослідники зробили висновок про більше значення активності імунзапального процесу, а не традиційних ФР у розвитку атеросклерозу при ГПА.

Міокардит [26, 73] діагностують у 25% пацієнтів за даними аутопсій [24]. Основним механізмом міокардиту є гранулематозне запалення [47]. Описаний розвиток гострого міокардиту у 22-річної пацієнтки з нещодавно встановленим діагнозом ГПА, яка поступила зі скаргами на біль у грудній клітці та задишкою. На ЕКГ були виявлені елевация сегмента ST та інверсія зубця Т, рівень тропоніну Т був підвищений. Проводили диференційний діагноз між гострим коронарним синдромом і гострим міокардитом. Діагноз гострого міокардиту був підтверджений за даними ендоміокардіальної біопсії. На тлі терапії ГК і ритуксімабом спостерігали регресію симптомів ураження серця [57]. За даними дослідження [53], у 54,5% пацієнтів (6 хворих), резистентних до індукційної терапії понад 6 міс, було діагностовано міокардит. При проведенні доплер-ЕхоКГ у всіх хворих фракція викиду (ФВ) ЛШ становила >50% та реєстрували більший індекс маси міокарда ЛШ, що частково можна пояснити наявністю набряку міокарда. За даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця у пацієнтів із міокардитом виявляли більшу кількість сегментів ЛШ з пізнім підсиленням сигналу гадолінієм ($5,2 \pm 3,4$ проти $1,0 \pm 1,2$, $p=0,03$) у субепікардіальному, середньому і субендокардіальному шарах міокарда ЛШ і вільної стінки ПШ та частішу діастолічну дисфункцію ЛШ при доплер-ЕхоКГ (5 порівняно з 0, $p=0,02$), ніж у хворих без міокардиту [12]. За даними дослідження [23], у хворого з ГПА було діагностовано міоперикардит. Слід зазначити, що регресія симптомів міоперикардиту була досягнута після 3 міс лікування ГК та циклофосфамідом і ритуксімабом [10].

У пацієнтів з ГПА можливий розвиток гранулематозного ендокардиту, який було підтверджено при аутопсії [19], хоча клінічно значуще захворювання трапляється рідко. Описаний ендокардит із залученням мітрального й аортального клапанів [62]. Механізм змін клапанів при ГПА до кінця не з'ясований, але гістологічні дані підтверджують гранулематозне ураження, яке асоційоване з аутоімунним запаленням, що призводить до формування унікальних утворень [8, 32, 40, 68], котрі можуть імітувати вегетації (vegetation-like lesions), характерні для інфекційного ендокардиту; міксоїдної дегенерації клапанів і підклапанних структур [62] та потовщення стулок клапанів [11, 40].

У літературі є повідомлення про розвиток дилатаційної кардіоміопатії у хворих з ГПА [73, 82]. Слід відзначити випадок дилатаційної кардіоміопатії у 35-річного пацієнта з тяжкою бівентрикулярною СН та ФВ ЛШ 10%. Через 4 міс імуносупресивної терапії реєстрували підвищення ФВ ЛШ до 29% і зменшення проявів СН (II функціональний клас – ФК за NYHA) [82].

Серед порушень серцевого ритму можуть траплятися надшлуночкові тахіаритмії [24, 26, 39, 73], описаний випадок розвитку поліморфної шлуночкової тахікардії [60]. Їх виникнення часто пов'язують з міокардитом [26], гранулематозним ураженням синусового вузла чи uszkodженням вегетативної нервової системи [67].

Залучення в патологічний процес провідної системи серця при ГПА є рідкісним. Порушення провідності може розвиватися внаслідок формування гранулом у провідній системі серця [54] і міокардиту [26]. Найчастіше реєструвались АВ-блокади [20, 54, 73, 78, 88], більшість з яких потребували імплантації штучного водія ритму [20], але описані випадки повної АВ-блокади з позитивним ефектом імуносупресивної терапії [78, 88].

Дані дослідження [51] показали підвищений ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з ГПА (глибокі венозні тромбози чи тромбоемболії легеневої артерії): їх частота становила 7,0 на 100 людино-років (95% довірчий інтервал (ДІ): 4,0-11,4), що підтверджують дані дослідження [6].

Ураження судин великого калібру не є характерним для ГПА [76]. Однак описані випадки розвитку аневризми артерій великого та середнього калібру: дуги аорти, підключичної артерії, артерій печінки, нирок і лівої артерії шлунка [76], а також аортиту [73], аневризми черевної аорти, її дисекції та периаортиту [9]. За даними дослідження P. Korantzopoulos і співавт. [39], ураження судин великого калібру може проявлятися стенозуючим васкулітом, їх аневризмами, дисекцією аорти, розривом аорти, аортальною регургітацією.

За даними T. Miszalski-Jamka і співавт. [53], у більшості хворих з ураженням серця спостерігали безсимптомний перебіг СН і тільки у 2 пацієнтів (18%) були прояви СН II-III ФК за NYHA, а згідно з результатами дослідження [4] СН розвивалась у 7,9% пацієнтів. У літературі є повідомлення про розвиток систолічної [54, 61, 73, 82] та діастолічної [4, 53] дисфункції ЛШ.

Американською колегією ревматологів (ACR) у 1990 році були запропоновані діагностичні критерії ГПА (табл.) [42], які насправді є лише класифікаційними критеріями і потребують перегляду та оновлення.

Встановити діагноз ГПА дає змогу наявність у хворого 2 і більше з 4 критеріїв із чутливістю 88,2% і специфічністю 92,0%. Біопсія відіграє вирішальну роль у діагностиці цього захворювання.

Обстеження хворих з ГПА має бути спрямованим на підтвердження діагнозу, виключення вторинних васкулітів, оцінку залучення у патологічний процес органів і тяжкості захворювання [59].

Діагностика ґрунтується на оцінці клінічних даних, серологічних тестів на виявлення АНЦА і гістологічному дослідженні біоптатів [23, 28, 89]. При останньому виявляють класичну триаду гістологічних змін – васкуліт, некроз і гранулематозне запалення [28, 46]. Так, у спільних рекомендаціях Європейської протиревматичної ліги, Європейської асоціації нирок та Європейської асоціації діалізу і трансплантації з діагностики та лікування АНЦА-асоційованих васкулітів (EULAR/ERA-EDTA, 2016, положення 2) сказано: гістопатологічні дані наявності васкуліту, такі як малоімунний гломерулонефрит чи некротизуючий васкуліт будь-якого органа залишаються золотим стандартом діагностики чи рецидиву захворювання [89].

Високоспецифічним є виявлення у пацієнтів з ГПА АНЦА [27, 28, 37, 48]. Так, за даними досліджень, у 90-98% хворих були виявлені АНЦА [27, 48], що підтверджують дані дослідження [37]. Для ГПА найбільш характерним є виявлення АНЦА до PR-3, значно рідше – перинуклеарних (менш ніж у 20% пацієнтів) [28]. Необхідно зазначити, що виявлення АНЦА не є обов'язковим критерієм для встановлення діагнозу ГПА у випадках, коли наявні клінічні та гістологічні дані [45].

На **ЕКГ** найчастіше визначались зміни зубця Т – у 18,1% пацієнтів і ознаки гіпертрофії міокарда ЛШ – у 14,5% хворих; рідше виявлялись передсердна екстрасистолія – у 7,2% випадків, шлуночкова екстрасистолія – у 5% хворих, АВ-блокади – у 4,3% пацієнтів [4].

За даними ретроспективного дослідження, проведеного за участю 85 пацієнтів з ГПА, зміни при проведенні ЕхоКГ були виявлені у 86% хворих, але асоціювались з ГПА – у 36%. Екзудативний перикардит, регіональні порушення руху стінок ЛШ і систолічна дисфункція ЛШ були виявлені у 9, 65, 50% випадків відповідно.

МРТ серця забезпечує всебічну, точну оцінку функції, структури серця та його патології, у тому числі міокардиту [53, 71], перикардиту [53, 70, 73].

Диференційний діагноз ГПА проводиться з різноманітними захворюваннями, починаючи з інфекційних (грибкові, бактеріальні, в тому числі спричинені мікобактеріями), іншими васкулітами, включаючи пурпуру Шенлейн-Геноха, туберкульоз, саркоїдоз, синдром Бехчета, злоякісні пухлини тощо [28, 73].

Принципи лікування. Основою терапії ГПА є призначення імуносупресорів (циклофосфамід, метотрексат, мофетил мікофенолат, азатиоприн) і ГК [28, 46, 59]. Схема призначення і вибір імуносупресорів залежить від клінічного варіанта цього захворювання. Дані досліджень RAVE [81] і RITUXVAS [36] показали, що застосування моноклональних антитіл (ритуксімабу) не поступається за ефективністю циклофосфаміду для індукції ремісії при резистентному до циклофосфаміду ГПА [46].

Окрім цієї терапії, при ураженні серця рекомендовано призначення інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, β-адреноблокаторів, діуретиків, антиаритмічних та антиаритмічних засобів і в разі показань – імплантація штучного водія ритму [49].

Дані літератури щодо ураження серця та ефекту імуносупресивної терапії, що включала циклофосфамід, дещо обмежені та суперечливі. У деяких випадках імуносупресивна терапія була ефективною до повного регресу ураження серця [14, 57, 78]. Однак описаний випадок у молодого пацієнта, якому проводили агресивну імуносупресивну терапію з позитивним ефектом, але при цьому розвинувся коронарит з розвитком ГІМ і летальним кінцем [74].

Критерії ефективності лікування включають позитивну динаміку клінічних і лабораторних показників. Активність захворювання оцінюють за допомогою Бірмінгемського індексу активності васкуліта, адаптованого до хворих із гранулематозом Вегенера (BVAS/WEG) [16, 80]. Про персистенцію активності ГПА йдеться у випадках, коли наявні клінічні прояви захворювання, але відсутні ознаки їх наростання впродовж останніх 28 днів з моменту попереднього огляду хворого. Оцінка ушкоджень органів і систем проводиться за допомогою індексу васкулітного ушкодження (Vasculitis Damage Index, VDI) [44], а ступінь (стадія) захворювання – індексу ступеня захворювання (Disease Extent Index, DEI) [16].

За даними дослідження [5], ремісія була отримана у 81,5% пацієнтів після індукційної терапії (медіана часу становила 4 міс), а рецидиви виникали у 54,7% хворих на ГПА. Однак, за даними S. Kamali і співавт. [37], після досягнення ремісії рецидиви спостерігались у 25% випадків із середніми BVAS $6,5 \pm 2,3$ (4-11). Остаточний f-VDI був вищий у пацієнтів, у яких розвивались рецидиви (6 ± 3 проти $3,8 \pm 2,1$, $p=0,03$).

Прогноз. Хоча прогноз хворих значно покращився впродовж останніх десятиліть, однак для ГПА, як і раніше, притаманна висока смертність [5]. За відсутності лікування ГПА є фатальним захворюванням – 82% пацієнтів помирають протягом року [28], у разі застосування сучасних схем лікування виживаність становить близько 75% упродовж 5 років [64], що підтверджують дані дослідження [5], згідно з якими, дво- і п'ятирічна загальна виживаність пацієнтів становила 88 і 74% відповідно, а патологія ССС була найчастішою причиною летальних випадків. За даними дослідження C. Pierrot-Deseilligny Desrujol і співавт. [65], ризик смерті був вищим у пацієнтів з переважно судинною формою порівняно з хворими з гранулематозною формою ГПА (відношення шансів 3,5; 95% ДІ: 1,1-11,4), а 5-річна частота рецидивів становила 49%. За допомогою багатофакторного аналізу були виявлені незалежні предиктори рецидиву: ураження ССС, виявлення АНЦА і старший вік [65]. Загальна смертність пацієнтів із ГПА з ураженням серця становить 15-45% [61, 73]. Ці дані демонструють, що хворих із ГПА необхідно обстежувати для раннього виявлення патології ССС.

Отже, ГПА є мультисистемним захворюванням, рання діагностика якого є складним завданням у зв'язку з первинними неспецифічними симптомами. Це призводить до відтермінування лікування, що погіршує прогноз таких хворих. ГПА є захворюванням, при якому спостереження і лікування мають проводитися кількома спеціалістами. Цілеспрямований пошук ураження верхніх і нижніх дихальних шляхів, нирок, а також регулярну оцінку стану ССС (включаючи ЕКГ, ЕхоКГ), необхідно проводити всім хворим з ГПА, навіть за відсутності симптомів, оскільки рання діагностика ГПА має першочергове значення для поліпшення прогнозу з раннім призначенням активної тривалої патогенетичної терапії ГПА, а вибір терапевтичної стратегії залежить від форми ГПА.

Список літератури знаходиться в редакції.

Вторичный остеопороз: патофизиология и лечение

Эндокринные причины остеопороза

Остеопороз является заболеванием скелета, характеризующимся снижением массы и прочности костной ткани и предрасполагающим к повышенному риску переломов. Хотя наиболее распространенной формой заболевания считается идиопатический остеопороз, способствовать потере костной массы и повышенному риску переломов могут также многочисленные вторичные факторы. Этот обзор посвящен некоторым эндокринным причинам остеопороза, их патофизиологии и лечению.

Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз

Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз (ГИО) является наиболее распространенной формой вторичного остеопороза. К его развитию может приводить эндогенный гиперкортицизм (синдром Кушинга) или же, чаще всего, терапия глюкокортикоидами (ГК).

ГК оказывают прямое и косвенное воздействие на костный метаболизм. Блокируя действие витамина D на всасывание кальция, ГК могут привести к транзиторному снижению концентрации кальция в сыворотке крови и незначительному повышению уровня паратгормона (ПТГ). Однако этот вторичный гиперпаратиреоз не может объяснить потерю костной массы вследствие лечения ГК, поскольку сывороточные уровни ПТГ не находятся в истинном гиперпаратиреоидном диапазоне. В начале терапии ГК наблюдается увеличение костной резорбции, которая, скорее всего, отвечает за быстрое снижение минеральной плотности кости (МПК) и первоначальное увеличение риска переломов. По мере продолжения приема ГК подавляется также формирование костей за счет негативного влияния на остеобласты, а также нарушается костное ремоделирование.

При GIO наблюдаются преимущественно переломы костей, богатых губчатым веществом, например позвонков и шейки бедренной кости, при этом вертебральные переломы часто протекают бессимптомно.

Прямая корреляция между показателем МПК и риском переломов при GIO не была установлена, поэтому диагностические критерии постменопаузального остеопороза не следует применять при GIO. В действительности переломы при GIO происходят при более высоких значениях МПК, чем при постменопаузальном остеопорозе, поэтому терапевтическое вмешательство должно быть рассмотрено при показателях, которые находятся в остеопеническом диапазоне. Изменения биохимических маркеров костного обмена зависят от стадии заболевания и имеют ограниченную диагностическую ценность.

Для ведения пациентов с GIO рекомендован прием кальция и витамина D, использование ГК в минимальной эффективной дозе, необходимой для контроля основного заболевания, а также модификация образа жизни. Поскольку ГК нарушают эффекты витамина D в отношении всасывания кальция, лицам, получающим ГК, могут потребоваться более высокие дозы витамина D₃ в день.

Кальция и витамина D может быть недостаточно для эффективного лечения GIO, поэтому в схему лечения включают бисфосфонаты и терипаратид. Использование бисфосфонатов в пременопаузальном периоде следует рассматривать с осторожностью, так как они проникают через плаценту и могут влиять на развитие скелета эмбриона.

Гипертиреоз, заместительная терапия гормонами щитовидной железы и лечение тиреостатиками

И гипертиреоз, и гипотиреоз ассоциируются с остеопорозом и повышенным риском переломов. Тиреотоксикоз способствует усилению костного метаболизма, укорочению цикла костного ремоделирования и разобщению процессов синтеза и резорбции костной ткани, что может приводить к потере до 10% минерализованной кости за цикл ремоделирования. В то же время гипотиреоз ассоциируется с удлинением цикла ремоделирования костной ткани. Кроме того, заместительная терапия тиреоидными гормонами обратно коррелирует с МПК и увеличивает риск переломов даже в условиях эутиреоза. Установлено, что тиреотропный гормон оказывает прямое воздействие на остеокласты и остеобласты.

Пациентам с остеопорозом, обусловленным тиреоидной дисфункцией, следует назначать кальций и витамин D. Поскольку гормоны щитовидной железы усиливают ремоделирование костной ткани, антирезорбтивные агенты могут быть рассмотрены в период постменопаузы у женщин с повышенным риском переломов.

Гипогонадизм и препараты, вызывающие гипогонадизм

Гипогонадизм ассоциируется с потерей костной массы у мужчин и женщин. Это основное физиологическое изменение у женщин в период постменопаузы, связанное со снижением МПК и развитием идиопатического остеопороза. Однако постменопаузальный остеопороз выходит за рамки данного обзора, посвященного вторичным формам заболевания. В то же время гипогонадизм является наиболее распространенной причиной остеопороза и у мужчин. Его выявляют у 20% мужчин с симптомами переломов позвонков и у 50% пожилых мужчин с переломами шейки бедра. С риском развития остеопороза и переломов связан как первичный гипогонадизм, так и терапия антиандрогенами.

Андрогены оказывают двойной эффект на скелет: прямое воздействие путем активации андрогеновых рецепторов и косвенное влияние после их ароматизации в эстрогены, которые затем активируют рецепторы эстрогена альфа. Андрогены и эстрогены влияют на костное ремоделирование у мужчин независимо друг от друга. Тестостерон и 5-альфа-дигидротестостерон регулируют экспрессию генов в остеобластах и ингибируют резорбтивный потенциал остеокластов. Кроме того, половые гормоны влияют на секрецию различных цитокинов и факторов роста, которые опосредуют воздействие андрогенов на костное ремоделирование.

Андрогензаместительная терапия у мужчин с гипогонадизмом и признаками остеопороза способствует увеличению МПК, при этом наиболее значительное повышение обычно наблюдается в течение первого года лечения. Кроме того, показаны кальций и витамин D. Бисфосфонаты эффективны при лечении пациентов мужского пола с остеопорозом с или без гипогонадизма. Сообщалось о связи более высоких уровней RANKL (лиганд рецептора активатора ядерного фактора κB) с низкими уровнями тестостерона, поэтому деносумаб (моноклональные антитела к RANKL) является эффективным в лечении мужчин с остеопорозом.

Гиперпаратиреоз

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) ассоциируется с увеличением экспрессии RANKL остеобластами и усилением остеокласт-опосредованной костной резорбции. Хотя при этой патологии может также увеличиваться активность остеобластов и костного формирования, но этого не достаточно для компенсации повышенной костной резорбции. Маркеры метаболизма костной ткани в норме или слегка повышены. ПГПТ ассоциируется преимущественно с потерей компактной костной ткани, поэтому снижается МПК в дистальном отделе плеча и бедра, хотя губчатая костная может также испытывать негативное влияние ПГПТ.

Паратиреоидэктомия приводит к нормализации сывороточного уровня кальция и увеличению МПК позвонков и бедренной кости. Бисфосфонаты и заместительная гормональная терапия замедляют костное ремоделирование и повышают МПК у пациентов с ПГПТ. Однако нет данных об их влиянии на частоту переломов, и к тому же они не снижают сывороточный уровень кальция или ПТГ. Деносумаб может скорректировать гиперкальциемию при ПГПТ и может быть эффективно использован с этой целью у пациентов с раком паращитовидной железы.

Сахарный диабет

Сахарный диабет (СД) и нарушения углеводного обмена оказывают негативное воздействие на костный метаболизм. Повышенный риск переломов отмечается при обоих типах заболевания, но при 1 типе он все-таки выше. Риск переломов сопоставим у мужчин и женщин и повышается с увеличением продолжительности заболевания и применения инсулина. Хотя СД 2 типа ассоциируется даже с увеличением МПК, что обусловлено высоким уровнем инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), в этой популяции тем не менее наблюдается повышенный риск переломов. Поскольку переломы у больных СД происходят при более высокой МПК, чем у пациентов без диабета, этот показатель не может быть надежным предиктором риска переломов в этой группе населения.

Стратегия профилактики переломов у больных с СД предусматривает достаточное обеспечение кальцием и витамином D, а также оптимальный гликемический контроль для минимизации риска микрососудистых осложнений, в частности ретинопатии и нейропатии, которые повышают риск падений и переломов. Следует также помнить, что некоторые препараты для лечения СД, такие как тиазолидиндионы, ассоциируются с повышенным риском переломов.

Дефицит гормона роста и акромегалия

Соматотропный гормон (СТГ) играет важную роль в росте и развитии скелета в детском и подростковом возрасте. СТГ усиливает остеогенез, взаимодействуя непосредственно с рецепторами СТГ на остеобластах, а также посредством локального синтеза ИФР-1. Соматотропная недостаточность ассоциируется с задержкой развития скелета и низкой МПК. Некоторые исследования показали более высокую частоту остеопороза и переломов у взрослых пациентов с этой патологией.

Лечение гормоном роста способствует повышению МПК позвонков и бедренной кости при соматотропной недостаточности. Рекombинантный человеческий гормон роста характеризуется двухфазным эффектом на костную ткань: увеличение резорбции кости и снижение МПК в первую фазу и увеличение образования костной ткани с повышением МПК во вторую, как правило, после 6-12 месяцев лечения.

Акромегалия ассоциируется с ускоренным ремоделированием костной ткани, при этом у пациентов с данной патологией отмечают значительно более высокую частоту переломов позвонков, которая коррелирует с длительностью заболевания и уровнем ИФР-1 в сыворотке крови. Переломы позвонков происходят у трети пациентов с акромегалией без изменений МПК, поэтому данный параметр имеет ограниченную ценность у этих больных. Тем не менее рентгенологическую морфометрию позвонков рекомендуется проводить пациентам с акромегалией с целью выявления бессимптомных переломов. Хотя лечение акромегалии улучшает состояние костной ткани, повышенный риск переломов может сохраняться у пациентов с гипогонадизмом и переломами позвонков в анамнезе.

Выводы и рекомендации

Причиной остеопороза часто бывают другие болезни и патологические состояния, что требует их исключения. Общей характеристикой для всех вторичных форм остеопороза является субоптимальный уровень потребления кальция и витамина D, что обычно легко корректируется. Терапевтические вмешательства зависят от причины потери костной массы. Препараты для терапии остеопороза могут быть эффективными, но важным условием достижения хорошего результата является лечение основного заболевания.

Сокращенный перевод с англ. **Натали Мищенко**

Список литературы находится в редакции.

Адаптировано и переведено по материалам оригинальной статьи: Mirza F., Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. Eur J Endocrinol. 2015 Sep; 173(3): R131-51.

При содействии ООО «Такеда Украина».

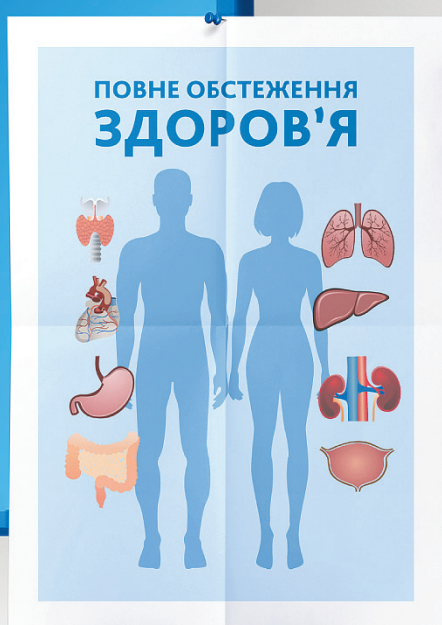
UA/CD3/0516/0013





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)



**Ранній
та надійний**

контроль АТ
порівняно з
валсартаном¹

24-годинний

контроль АТ²

**Більше
пацієнтів досягають**

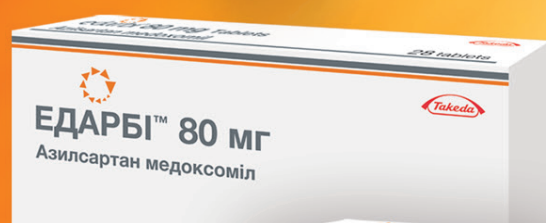
цільового АТ^{3,4}



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. Bönnner 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