



№ 6 (49)  
грудень 2016 р.  
15 000 примірників\*  
Передплатний індекс 37639

## Кардіологія

## Ревматологія

## Кардіохірургія



Академик  
НАМН України  
Владимир Коваленко

**Фармакотерапія в ревматології: прогнозування і запобігання ускладнень на основі персоналізованої та доказової медицини**

Читайте на сторінці 39



Член-кореспондент  
НАМН України  
Александр Пархоменко

**Профілактика тромбоемболічних ускладнень в терапевтичній практиці**

Читайте на сторінці 10



Член-кореспондент  
НАМН України  
Борис Тодуров

**Реалізація новітніх європейських методик в українській кардіохірургії**

Читайте на сторінці 16



Доктор медичних наук,  
професор  
Олег Борткевич

**АНЦА-асоційовані васкуліти – нові аспекти діагностики та лікування**

Читайте на сторінці 46



Доктор медичних наук,  
професор  
Анатолій Василенко

**Дегенеративний кальцифікуючий аортальний стеноз. Чому прогнозоване захворювання стає несподіваним?**

Читайте на сторінці 31

Кордарон<sup>®</sup>

аміодарон

## ЗАДАЄ РИТМ

## ПОКАЗАННЯ

- Профілактика рецидивів:
  - шлуночкової тахікардії, яка становить загрозу для життя хворого: лікування необхідно починати в умовах стаціонару за 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 чи тріпотіння передсердь.
- Ішемічна хвороба серця та/або порушення функції лівого шлуночка.

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

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

**Протипоказання.** Синусова брадикардія, синоатріальна блокада серця при відсутності ендокардіального кардіостимулятора (штучного водія ритму), Синдром слабкості синусового вузла за відсутності ендокардіального кардіостимулятора (ризик зупинки синусового вузла).

Порушення атріовентрикулярної провідності високого ступеня за відсутності ендокардіального кардіостимулятора. Порушення функції щитовидної залози. Відома підвищена чутливість до йоду, аміодарону або до інших компонентів препарату. Синусова брадикардія, синоатріальна блокада серця за відсутності ендокардіального кардіостимулятора (штучного водія ритму).

Одночасне застосування з препаратами, які можуть спричинити пароксизмальну тахікардію типу "torsadesdepoinetes":

- протиаритмічні препарати I класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід)
- протиаритмічні препарати III класу (соталол, дофетилід, ібутилід)
- інші лікарські засоби, такі як сполуки миш'яка, бепридил, цизаприд, дифеманіл, доласетрон (внутрішньовенно), еритромицин (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 системи.

Відпускається за рецептом. Інформація надана в скороченому вигляді.

З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату Кордарон<sup>®</sup> (табл.).

Наказ МОЗ України № 945 від 23.11.2012. Зміни внесені. Наказ МОЗ України № 724 від 04.11.2015.

Регістраційне 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. Жиланська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua



# Аденурик®

(фебуксостат)

80 мг N28 та 120 мг N28<sup>[1]</sup>

Лікування гіперурикемії  
з відкладенням кристалів<sup>[1]</sup>

< 6.0 мг/дл

Тримайте під контролем!  
Щоденно!<sup>[2,3,4]</sup>

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

**Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТС M04A A03.

**Склад:** 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить діючу речовину фебуксостат 80 мг або 120 мг.

**Показання.** Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладенням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі.

**Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату.

**Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза Аденурику становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від вживання їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, дозу Аденурику можна підвищити до 120 мг 1 раз на добу. Хворим із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. При порушенні функції печінки легкого ступеня рекомендована доза становить 80 мг.

**Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях та в процесі постмаркетингового нагляду були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, пронос, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці реакції мали, у більшості випадків, легкий та середній ступінь тяжкості. Під час постмаркетингового нагляду були повідомлення про серйозні реакції гіперчутливості на фебуксостат, деякі з них супроводжувалися системними реакціями. Рідко: панцитопенія, тромбоцитопенія; анафілактичні реакції\*, гіперчутливість до препарату; шум у вухах; панкреатит, виразки в ділянці рота; гепатит, жовтяниця; синдром Стівенса-Джонсона, генералізовані висипання (серйозні), еритема, ексфолювативні висипання, фолікулярні висипання, везикулярні висипання, пустульозні висипання, сверблячі висипання, еритематозні висипання, кореподібні висипання, алопеція, підвищена пітливість; тубулоінтерстиціальний нефрит\*, наполегливі позиви до сечовипускання. Часто: головний біль; діарея, нудота; набряки.

**Передозування.** Повідомлень про передозування не було. У випадку передозування показана симптоматична та підтримуюча терапія.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату (Аденурик® 80 мг та 120 мг від 18.03.2014 №193, РП UA/13527/01 та РП UA/13527/02). **Перед застосуванням уважно прочитайте цю інструкцію.**

**Виробник Аденурик® 80 мг та 120 мг:** Менаріні – Фон Хейден ГмбХ. Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

<sup>1</sup> Інструкція до медичного застосування препарату АДЕНУРИК® 80 МГ/АДЕНУРИК® 120МГ від 18.03.14 № 193.

<sup>2</sup> Zhang W et al, Ann Rheum Dis 2006;65:1312-1324 (EULAR guidelines).

<sup>3</sup> Khanna D et al, Arthritis Care Res 2012;64(10):1431-46 (ACR guidelines).

<sup>4</sup> Stack AG, Hanley A, Casserly LF, et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. QJM. 2013 Apr 5. doi:10.1093/qjmed/hct083.

РП № UA/13527/01/01, №UA/13527/01/02

UA\_Adr\_01\_2015\_Visual. Затверджено до друку 12.04.2015

Аденурик® є зареєстрованою торговою маркою Teijin Pharma Limited, Tokyo, Japan

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



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**

# Подагра та супутні захворювання: роль сучасної урикозуричної терапії у запобіганні ускладненням

**Клінічно маніфестна подагра й безсимптомне підвищення рівня сечової кислоти (СК) у плазмі крові (гіперурикемія) є доволі поширеними у популяції станами, які асоціюються з метаболічним синдромом, цукровим діабетом (ЦД), артеріальною гіпертензією (АГ), хронічною хворобою нирок та серцево-судинними захворюваннями (ССЗ). У зв'язку з цим на сьогодні важливим напрямом профілактики серцево-судинних і ренальних ускладнень вважається контроль рівня СК. Цій темі присвятили доповіді провідні українські ревматологи у рамках науково-практичної конференції «Прогнозування та попередження ускладнень перебігу і фармакотерапії ревматичних захворювань» (20-21 жовтня, м. Київ).**

Доктор медичних наук, професор кафедри терапії та ревматології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, віце-президент Асоціації ревматологів України Неоніла Михайлівна Шуба у своїй доповіді висвітлила тему значення гіперурикемії в розвитку серцево-судинної патології. Останніми роками поширеність гіперурикемії та подагри значно збільшилася. Так, за даними епідеміологічних досліджень у США, у 2007-2008 роках поширеність гіперурикемії сягнула 21,2% серед чоловіків і 21,6% – серед жінок проти 3,2 та 1,2% відповідно в 1988-1994 роках (Y. Zhu, 2011).



Парадокс СК полягає в тому, що за нормальних умов ця біологічно активна молекула відіграє в організмі роль антиоксиданта, проте здатна ініціювати оксидантний стрес, ендотеліальну дисфункцію, запалення й вазоспазм, які, у свою чергу, відіграють важливу роль у розвитку ССЗ та їх ускладнень. Тому СК у наш

час розглядають як додатковий біомаркер серцево-судинного ризику та орієнтир для досягнення цілей лікування та профілактики ССЗ.

Нормальний рівень СК у плазмі крові людини перебуває у межах 240-360 мкмоль/л. За сучасним визначенням, гіперурикемією вважають рівень СК >360 мкмоль/л у чоловіків і >320 мкмоль/л у жінок. При досягненні рівня 412 мкмоль/л починається відкладення кристалів СК у тканинах, зокрема навколо суглобів (тофуси), що стає субстратом розвитку подагри. Європейська противревматична ліга (EULAR) рекомендує досягнення цільових рівнів СК <6 мг/дл (360 мкмоль/л) в усіх хворих і <5 мг/дл (300 мкмоль/л) у хворих із тяжкою подагрою. Критеріями тяжкості є наявність тофусів при фізикальному чи візуалізаційному обстеженні, а також ураження чотирьох або більше суглобів.

Ключовим ферментом синтезу СК як продукту обміну пуринів є ксантиноксидаза. Він представлений у багатьох органах і тканинах – легенях, нирках, головному мозку тощо, у яких перетворення надлишку пуринів на СК є фізіологічним процесом. У ході досліджень, проведених останніми роками, встановлено, що найбільше значення у розвитку тривалої гіперурикемії та подагри має ксантиноксидаза печінки. Її активність великою мірою генетично детермінована, тому в осіб із високою активністю цього ферменту підвищений рівень СК є доволі сталим, а такі заходи, як обмеження вживання фруктози, м'яса та алкоголю, майже не призводять до зниження рівня СК. Розвитку гіперурикемії та відкладенню кристалів СК сприяє також порушення шляхів її виведення з організму – ниркового (80%) та кишкового (20%).

Особливості метаболізму пуринів мають значення під час вибору медикаментозної терапії. Алопуринол – основний препарат для патогенетичного лікування подагри, який застосовували тривалий час, справляє невибірково дію на ксантиноксидазу, пригнічуючи її в усіх тканинах організму. Новий препарат фебуксостат пригнічує лише печінкову фракцію цього ферменту, чим пояснюється більш виражений вплив на рівень СК і досягнення цільових рівнів у більшості пацієнтів.

Кристали СК фагоцитуються макрофагами та ініціюють каскад внутрішньоклітинних реакцій, результатом яких, зокрема, є вивільнення інтерлейкіну-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). З одного боку, цей інтерлейкін посилює міграцію нейтрофілів та спричиняє запалення, з іншого боку, викликає дисфункцію ендотелію судин, що має значення у патогенезі ССЗ.

Фундаментальні епідеміологічні та експериментальні дослідження останнього десятиліття виявили, що гіперурикемія є важливим незалежним фактором розвитку серцево-судинної та ниркової патології. З гіперурикемією асоціюють такі стани й захворювання, як АГ та передгіпертензія, метаболічний синдром, обструктивне апное уві сні, захворювання коронарних, сонних та периферійних артерій, інсульт і судинна деменція, захворювання нирок тощо.

Гіперурикемія й подагра є незалежними факторами ризику серцево-судинної смерті. За даними популяційних досліджень, цей показник становить 4,5 випадку на 1000 пацієнто-років у популяції з нормальними рівнями СК, 5,6 на 1000 пацієнто-років при гіперурикемії та 10,46 на 1000 пацієнто-років у хворих на подагру (C.F. Kuo et al., 2010).

Частота випадків інфаркту міокарда у пацієнтів з подагрою зростає більш ніж утричі порівняно з особами без гіперурикемії (C.F. Kuo et al., 2013). Остання збільшує ризик розвитку АГ у 2-3 рази за 5-7 років. За рівня СК >330 мкмоль/л у 5 разів збільшується ймовірність ураження нирок у найближчі 2 роки.

У хворих на АГ підвищений рівень СК – це незалежний предиктор серцево-судинних подій, у тому числі фатальних. З іншого боку, лікування АГ тіазидними та тіазидоподібними діуретиками в половини хворих призводить до підвищення рівня СК у крові (В.А. Насонова, В.Г. Барскова, 2004). За даними іноземних авторів, гіперурикемію визначають у 26% пацієнтів з уперше діагностованою АГ, а в пацієнтів, які отримують антигіпертензивну терапію, ця цифра збільшується до 58% (В.Т. Emmerson, 1996). Також встановлено, що підвищений рівень СК корелює зі збільшенням частоти виявлення фібриляції передсердь (R.J. Johnson et al., 2015) та рівнем смертності у хворих із серцевою недостатністю (S.Y. Kim et al., 2009).

Наявність гіперурикемії помірно збільшує ризик виникнення мозкового інсульту та смертність від інсульту (S.Y. Kim et al., 2009). Деякі дослідження продемонстрували, що підвищений рівень СК справляє нейропротективний ефект у центральній нервовій системі, здебільшого завдяки високій антиоксидантній активності. Вважається, що на частку СК припадає близько 60-70% антиоксидантної ємності плазми крові. Тому якщо високий рівень СК визначають у хворого з інсультом, вважається недоцільним його знижувати. Проте гіперурикемію також асоціюють із розвитком запальних та нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Паркінсона, розсіяний склероз, неврит зорового нерва. Крім того, гіперурикемія збільшує тягар судинних факторів ризику, які одночасно є факторами ризику цереброваскулярної патології (S.E. Gariballa et al., 2002; M.H. Gordon, 2012).

Важливим є питання, чи можна запобігти серцево-судинним та ренальним ускладненням шляхом нормалізації рівня СК. Дослідження демонструють зв'язок між нормалізацією рівня СК та покращенням ендотеліальної функції у різних

категорій пацієнтів – від осіб з асимптомною гіперурикемією до хворих на ЦД 2 типу та застійну серцеву недостатність (M. Kanbay et al., 2013). Інші дослідники зазначають, що своєчасна діагностика гіперурикемії та ранній початок урикозуричної терапії запобігають патологічному старінню судин та мозку, тоді як пізні втручання може призвести до розвитку когнітивних порушень та деменції (P.M. Nillson et al., 2009). Крім того, у ході деяких досліджень встановлено, що механізми урикозуричної дії препаратів мають клінічне значення. Селективна блокада ксантиноксидази шляхом призначення фебуксостату здатна додатково покращувати результати лікування гіперурикемії, а отже, й профілактики асоційованих ССЗ.

Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2 Тернопільського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Світлана Іванівна Сміян розглянула проблему подагричної нефропатії (ПН) й деталізувала сучасні можливості урикозуричної терапії.



Незважаючи на те що на сьогодні точно не відомо, чи є гіперурикемія фактором ризику ураження нирок, чи вона виникає внаслідок хронічної хвороби нирок, нирки відіграють важливу роль у регуляції рівня СК у сироватці крові. Приблизно 2/3 СК, що утворюється в організмі людини, виділяється нирками. У проксимальних каналцях СК піддається фільтрації, реабсорбції та секретії. Зміни в цих процесах впливають на ризик розвитку подагри.

За даними різних авторів, 60-80% хворих на хронічну подагру мають ураження нирок, а в 41% випадків реєструють хронічну ниркову недостатність (ХНН). Патогенез ПН пов'язаний із гіперпродукцією СК та дисбалансом між процесами каналцевої секретії та реабсорбції уратів.

Виділяють три типи ПН:

- 1) гостру сечокислу нефропатію;
- 2) хронічну ПН;
- 3) уратний нефролітіаз.

Гостра сечокисла нефропатія характерна для пацієнтів із лімфо- та мієлопроліферативними захворюваннями, які перенесли хіміо- або променеви терапію. За масивного лізису тканин вивільнюються нуклеїнові кислоти, які стають субстратом для синтезу надлишкової кількості СК. Виділення надлишку СК нирками супроводжується дифузною її депозицією в мозковому шарі та ниркових сосочках, що може призводити до внутрішньониркової обструкції.

Хронічна ПН – варіант хронічного метаболічного тубулоінтерстиціального нефриту, що характеризується накопиченням кристалів СК в інтерстиції з розвитком у ньому вторинного запального процесу. Передвісником розвитку нефросклерозу є виділення альбумінів із сечею. Гіперурикемія спричиняє мікроальбумінурію, яка тісно корелює з рівнем СК у крові.

Уратний нефролітіаз розвивається у разі виділення із сечею >700 мг СК на добу, зниження відносної щільності сечі та її рН <5,5. За такої кислотності відбувається приєднання атома водню до розчинної форми урату з переходом її у нерозчинну форму та формуванням уратних конкрементів.

Отже, нирки є важливою мішенню при подагрі. З одного боку, токсичний вплив СК призводить до ураження ниркових клубочків, а з іншого – урикозурія створює умови для закислення сечі, розвитку нефролітіазу та пієлонефриту. Крім того, утворення кристалів моноурату натрію у нирковій тканині сприяє латентному імунному запаленню.

Продовження на стор. 6.



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

# Роксера®

розувастатин

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



Роксера® 15 мг та 30 мг:  
унікальні дози — унікальні можливості<sup>1</sup>

## Роксера® — єдиний розувастатин у 6 дозах, що дозволяє найбільш влучно досягати цілі<sup>1</sup>

**Роксера®.** Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг розувастатину. **Лікарська форма.** Таблетка, вкрита плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМК-КоА-редуктази. Код АТС С10А А07. **Показання.** Гіперхолестеринемія. Первинна гіперхолестеринемія або змішана дисліпідемія. Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних порушень. Лікування атеросклерозу. *Діти та підлітки.* Лікування первинної гіперхолестеринемії або змішаної дисліпідемії внаслідок гетерозиготної родинної гіперхолестеринемії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до розувастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта; захворювання печінки в активній фазі, в тому числі невідомої етіології; стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв); міопатія, при вже існуючих факторах для міотоксичних ускладнень (для доз 30 мг і 40 мг такі фактори включають: помірне порушення функції нирок (кліренс креатиніну <60 мл/хв); гіпотиреоз; вроджені порушення з боку м'язів; наявність в анамнезі токсичності з боку м'язів, спричиненої іншими інгібіторами ГМК-КоА-редуктази чи фібратами; алкогольна залежність; азіатське походження; супутнє застосування фібрата; вік понад 70 років); супутній прийом циклоспорину; вагітність, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засобів контрацепції; дітям віком до 10 років. **Спосіб застосування та дози.** Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, застосовуючи діючі рекомендації. Роксеру можна приймати в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі. Таблетку не слід розжовувати або дробити. Таблетку ковтають цілою, запиваючи водою. **Лікування гіперхолестеринемії.** Рекомендована початкова доза становить 5 мг чи 10 мг перорально 1 раз на добу. Підбираючи початкову дозу слід враховувати індивідуальний рівень холестерину у пацієнта та серцево-судинний ризик, а також потенційний ризик розвитку побічних реакцій. **Дозування при порушенні функції нирок.** Для пацієнтів з легким та помірним порушенням функції нирок немає необхідності у корекції дози. У пацієнтів з порушенням функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну <60 мл/хв) рекомендована початкова доза становить 5 мг та протипоказані дози 30 мг та 40 мг. Пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок застосування Роксери протипоказано. **Побічні реакції.** Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Роксери, зазвичай слабкі та транзиторні. **Загальний стан.** Астенія. **З боку імунної системи.** Реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк. **З боку ендокринної системи.** Цукровий діабет (залежить від наявності факторів ризику). **З боку нервової системи.** Головний біль, запаморочення. **З боку травної системи.** Запор, нудота, біль у животі, панкреатит. **З боку шкіри та підшкірної клітковини.** Свербіж, висип та кропив'янка. **З боку скелетно-м'язової системи.** Міалгія, міопатія та рабдоміоліз. **З боку нирок.** Протеїнурія. **З боку печінки.** Збільшення рівня трансаміназ. **Лабораторні показники.** Як і з іншими інгібіторами ГМК-КоА-редуктази, можливе дозопропорційне зростання рівня печінкових трансаміназ та креатинінази. Також можливе підвищення рівнів HbA1c. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин знижує підвищені концентрації ХС ЛПНЩ, ЗХС та тригліцеридів і збільшує концентрації ХС ЛПВЩ. Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку лікування, а 90% максимального ефекту досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні та підтримується протягом лікування. Розувастатин проходить обмежений метаболізм (приблизно 10%). Він піддається тільки мінімальному метаболізму на основі P450, і цей метаболізм не є клінічно важливим. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 3, 6 або 9 блістерів у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

# АТОРИС

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

аторвастатин



## Аторис — найбільш призначуваний статин у Європі\* з новими можливостями<sup>1</sup>

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

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

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. **Посилання:** 1. ePharma Market, CEGEDIM, HmR, IMS, INSIGHT HEALTH, INTELLUX, MEDICUBE, PHARMSTANDART, PharmaZOOM 2013.

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



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

# Роль статинов в первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений

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

**Атеросклероз – заболевание, которое развивается на протяжении многих лет, и долгое время его признаки могут не проявляться. Однако после манифестирования процесса замедлить темпы его прогрессирования и предотвратить тяжелые осложнения, уносящие жизни большого количества людей во всем мире, чрезвычайно трудно. Поскольку реальные возможности влияния на атеросклеротический процесс преимущественно связаны с применением статинов, актуальной является проблема их своевременного назначения. Но если необходимость использования статинов с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых (СС) событий сегодня не вызывает сомнений, то их назначение пациентам без явных клинических признаков и осложнений атеросклероза остается достаточно противоречивым аспектом, вызывающим множество вопросов у практических врачей.**

На эти вопросы с точки зрения существующих рекомендаций ответил в ходе своего выступления **заведующий кафедрой функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Олег Иосифович Жаринов.**



– Статинотерапия является стандартным подходом в лечении больных, уже перенесших инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения. Основанием для этого стали результаты многочисленных исследований (LIPID, CARE, HPS, CARDS и др.), в которых доказан прогноз-модифицирующий эффект статинов. Что касается первичной профилактики,

то мы однозначно можем назначить статинотерапию пациентам очень высокого СС-риска: с установленным СС-заболеванием (ССЗ) атеросклеротической природы, сахарным диабетом (у лиц старше 40 лет), хроническим заболеванием почек (ХЗП), отдельными крайне выраженными факторами риска (семейная гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия (АГ) 3 степени).

Гораздо большие затруднения вызывают вопросы о том, назначать ли статины пациентам без клинических проявлений атеросклероза и без сахарного диабета, но с другими факторами риска, и какими критериями руководствоваться при этом.

С точки зрения доказательной медицины и рекомендаций Европейского общества кардиологов по лечению дислипидемий (ESC, 2016), в первичной профилактике мы можем руководствоваться результатами количественной оценки СС-риска по шкале SCORE. Однако данная шкала имеет ряд ограничений, поскольку с ее помощью можно оценить только 10-летний риск развития ССЗ у лиц старше 40 лет. При этом возраст является наиболее весомым фактором в указанной шкале. Между тем накопленные на сегодня научные и практические данные свидетельствуют о том, что высокий риск может нередко наблюдаться уже в достаточно молодом возрасте – до 40 лет. Так, по результатам Фрамингемского исследования, риск первого осложнения ишемической болезни сердца (ИБС) для 40-летних мужчин и женщин составляет 48,6 и 31,7% соответственно (D.M. Lloyd-Jones et al., 1999). В настоящее время пациенты трудоспособного и социально активного возраста со множественным атеросклеротическим поражением коронарных сосудов, нуждающиеся в реваскуляризации миокарда, все чаще встречаются в клинической практике. Очевидно, что назначение им статинотерапии следовало рассмотреть задолго до того, как была сделана коронарография.

С другой стороны, назначение статинотерапии пациентам без установленного ССЗ атеросклеротической природы с умеренным риском – ответственный шаг со стороны врача, и этот шаг должен быть всесторонне обоснован. В каком направлении следует вести поиск дополнительных аргументов для применения статинов? Для ответа на данный вопрос обратимся к последней версии рекомендаций ESC по профилактике ССЗ (2016), в которой введено понятие «модификаторы риска». Модификаторы риска – это факторы, которые не включены в шкалу SCORE, но могут оказать влияние на решение врача о выборе тактики лечения и назначения статинов в сомнительных ситуациях. К модификаторам риска отнесены: 1) социально-экономический статус; 2) раннее ССЗ в семейном анамнезе; 3) повышенный индекс массы тела; 4) центральное ожирение; 5) наличие кальцификатов коронарных артерий; 6) наличие атеросклеротических

бляшек в сонных артериях; 7) нарушение соотношения артериального давления (АД) на верхних и нижних конечностях (оценивается с помощью лодыжечно-плечевого индекса). Соответственно, в данных рекомендациях предлагается в отдельных ситуациях рассмотреть использование визуализирующих методик для оценки трех последних параметров и степени СС-риска. При этом определение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий не рекомендуется в качестве скринингового метода для уточнения степени риска.

Таким образом, современные инструментальные методики обследования для оценки состояния магистральных и периферических сосудов могут предоставить полезную информацию о степени риска больных и послужить дополнительными аргументами в пользу назначения статинов. Однако следует очень взвешенно подходить к использованию этих методик и интерпретации полученных результатов.

В ходе выступления профессор О.И. Жаринов отметил, что назначение статинов пациентам высокого риска с целью первичной профилактики является патогенетически обоснованным, поскольку эти препараты влияют на все основные факторы прогрессирования атеросклеротического процесса – гиперхолестеринемия, воспаление, эндотелиальная дисфункция. Данные эффекты статинов подтверждены в многочисленных исследованиях, в том числе с применением современных визуализирующих методик. Например, в ходе метаанализа 20 исследований с использованием внутрисосудистого УЗИ оценивалась связь между снижением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на фоне гиполипидемической терапии и регрессом коронарного атеросклероза у пациентов с ИБС. Показано, что постоянный прием розувастатина и аторвастатина в средних дозах 33 и 60 мг соответственно на протяжении 17 мес приводил к изменению свойств атеросклеротической бляшки: уменьшению липидного ядра, стабилизации и кальцификации бляшки (W.Q. Gao et al., 2014). Следует отметить, что в Украине уже доступны препараты розувастатина и аторвастатина производства компании KRKA в данных дозировках (Роксера в дозе 30 мг и Аторис в дозе 60 мг), которые можно рассматривать как оптимальные для достижения регрессии атеросклеротической бляшки.

На сегодня с уверенностью можно констатировать, что в первичной профилактике статины не имеют себе равных по эффективности и соотношению польза/риск. В этом они превосходят даже ацетилсалициловую кислоту, и чем выше СС-риск и более убедительны признаки ССЗ, тем выше целесообразность применения статинов (Patrono et al., 2011).

Если же рассматривать пациентов промежуточного риска, например с мягкой АГ и дополнительными факторами риска без осложнений в анамнезе, то профилактическая эффективность статинов однозначно превышает таковую антигипертензивных препаратов. Это было показано, в частности, в крупном клиническом плацебо-контролируемом исследовании HOPE-3 (2016) с участием лиц без коронарной патологии, но имеющих хотя бы один фактор риска. В данном исследовании приняли участие 12705 человек из 21 страны мира; большинство из них имели контролируемое АД, и только 38% – установленную АГ. В исследовании оценивалась эффективность современной комбинированной антигипертензивной терапии (сартан + диуретик) и гиполипидемической терапии (розувастатин 10 мг в сутки) в снижении риска СС-осложнений. В группе приема статина уровень смертности и частота осложнений оказались значительно ниже по сравнению с группой плацебо.

У пациентов, принимавших розувастатин, частота нефатального инсульта снизилась на 30%, нефатального инфаркта миокарда – на 35%, реваскуляризации – на 37%. Примечательно, что у пациентов с нормальным или нормальным повышенным АД, получавших антигипертензивные препараты, не было отмечено влияния терапии на частоту СС-осложнений по сравнению с плацебо. Влияние антигипертензивной комбинации на конечные точки было отмечено только в ретроспективном анализе в подгруппе лиц с выраженной АГ. Полученные результаты продемонстрировали, что статинотерапия является эффективным методом первичной профилактики ССЗ, независимо от исходного уровня липидов, в отличие от антигипертензивных препаратов, профилактическая эффективность которых зависела от выраженности АГ.

При этом ключевыми моментами являются раннее начало и длительность статинотерапии, назначая которую врач должен ориентировать пациента на постоянный прием препарата. Для достижения главных целей – снижения СС-риска и увеличения продолжительности жизни врач должен решить важную задачу – снижение уровня ХС ЛПНП до целевого, который определяется с учетом степени риска. Согласно европейским рекомендациям по лечению дислипидемий у пациентов очень высокого риска (с документированным ССЗ, сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, тяжелым ХЗП или 10-летним риском по шкале SCORE  $\geq 10\%$ ) целевыми являются значения ХС ЛПНП  $< 1,8$  ммоль/л или снижение уровня этого показателя на  $\geq 50\%$  при исходном уровне 1,8–3,5 ммоль/л. Высокий риск (значительно выраженное повышение одного фактора риска, умеренное ХЗП или 10-летний риск по шкале SCORE 5–10%) требует снижения уровня ХС ЛПНП до значений  $< 2,6$  ммоль/л или на  $\geq 50\%$  при исходном уровне показателя 2,6–5,1 ммоль/л. У пациентов умеренного риска (10-летний риск по шкале SCORE 1–5%) ХС ЛПНП рекомендуется снижать до уровня  $< 3,0$  ммоль/л.

Важным моментом в проведении статинотерапии является правильный выбор препарата (должен обладать выраженным гиполипидемическим эффектом и убедительной доказательной базой эффективности и безопасности) и его дозы. В то же время следует учитывать целевой уровень ХС ЛПНП, переносимость терапии и особенности восприятия пациентом рекомендаций врача (например, насколько пациент готов принимать высокие дозы препаратов).

Нельзя не отметить, что чем шире выбор дозировок статина, тем более гибкую терапию может обеспечить врач. В качестве примера можно привести европейский генерический розувастатин (Роксера®), который выпускается не только в стандартных дозировках – 5, 10, 20 и 40 мг, но и в субмаксимальной – 30 мг. Еще одна новая дозировка Роксеры – 15 мг – уже на первых этапах проведения гиполипидемической терапии обеспечивает лучшие результаты в достижении целевого уровня ХС ЛПНП в сравнении со стандартной дозой 10 мг (J. Smrekar et al., 2015). Это особенно важно для пациентов, проявляющих осторожность в отношении высокодозовой терапии статинами. Минимальное увеличение дозы препарата минимизирует риск побочных эффектов терапии, мотивирует пациентов к долгосрочному лечению и, в конечном итоге, способствует достижению необходимых целей.

В заключение доклада профессор О.И. Жаринов сделал акцент на необходимости всестороннего влияния на СС-риск путем осуществления комплексной стратегии лечения, частью которой являются статины. Модификация всех имеющихся факторов риска – главное условие снижения СС-риска и улучшения прогноза пациентов, поэтому наряду с проведением статинотерапии не следует упускать из поля зрения повышенный уровень АД, нарушения углеводного обмена, избыточную массу тела, малоподвижный образ жизни. Отказ от курения, изменение пищевых привычек, оптимизация образа жизни и в целом отношения к своему здоровью – это те составляющие, из которых создается прочная основа для улучшения здоровья, повышения качества и увеличения продолжительности жизни пациентов с повышенным СС-риском.

Подготовила **Наталья Очеретяная**



# Подагра та супутні захворювання: роль сучасної урикозуричної терапії у запобіганні ускладненням

Продовження. Початок на стор. 3.

Не слід забувати й про внесок супутніх захворювань, які можуть сприяти прогресуванню ураження нирок у хворих із гіперурикемією та подагрою. Це АГ, ЦД 2 типу, ішемічна хвороба серця, ожиріння, гіперліпідемія.

За результатами метааналізу 17 обсерваційних досліджень зроблено важливий практичний висновок, що контроль рівня СК у крові є основним напрямом профілактики ураження нирок при подагрі. За відсутності терапії ПН швидко, але безсимптомно прогресує до розвитку ХНН (M.J. Roughley et al., 2015).

Разом із тим, за даними опитування, лише 57% хворих на подагру отримують урикозуричну терапію, а в 40% випадків застосовують нефармакологічне лікування (J.A. Singh et al., 2016). Також є дані про те, що, незважаючи на ефективність алопуринолу, на практиці близько 70% хворих не досягають цільового рівня СК на терапії цим препаратом (N. Rashid et al., 2015).

Нещодавно опублікований систематичний огляд із метааналізом 15 рандомізованих контрольованих клінічних досліджень за участю понад 7 тис. пацієнтів, у яких порівнювали результати терапії подагри різними препаратами (алопуринолом, бензбромароном, фебуксостатом, пробенецидом), підтвердив, що застосування фебуксостату забезпечує найкращі показники ефективності та безпеки. У дозі 120 мг на добу фебуксостат справляв ефективніший вплив на рівень СК крові та рідше викликав побічні ефекти, ніж алопуринол. Відношення шансів для досягнення цільового рівня СК становило 0,17 (95% довірчий інтервал 0,12-0,24), а для побічних ефектів – 0,72 (95% ДІ 0,56-0,91) порівняно з алопуринолом (S. Li et al., 2016).

У країнах із розвинутою страховою медициною важливим критерієм є економічна ефективність лікування, тому там проводять якісні фармакоеконімічні дослідження для обґрунтування страхових відшкодувань. Для українських пацієнтів, які досі весь фінансовий тягар лікування несуть на собі, ця інформація є важливою. В одному з таких досліджень вартість лікування подагри під час застосування алопуринолу становила 48 413 доларів США за 5 років, а при застосуванні фебуксостату – 50 295 доларів США. При цьому успішність лікування, яку оцінювали за досягненням рівня СК <360 мкмоль/л, становила 72 і 42% відповідно, що свідчить про вищу економічну ефективність фебуксостату (P.K. Gandhi et al., 2015).

За даними іншого дослідження, економія коштів на лікування одного пацієнта з подагрою під час застосування фебуксостату з досягненням цільового рівня СК становила в середньому 5377 доларів США за 5 років, здебільшого за рахунок уникнення повторних госпіталізацій, профілактики розвитку ЦД та хронічної хвороби нирок (L.J. Smolen et al., 2016). Автори дійшли висновку, що більш поширене використання фебуксостату приведе до покращення клінічних результатів, але зі збільшенням загальних коштів на лікування протягом перших 3 років за рахунок вищої вартості препарату. Проте на третій рік економія медичних ресурсів компенсує більшу частину витрат на терапію фебуксостатом.

Щодо пацієнтів із подагрою, у яких уже діагностовано порушення функції нирок, важливими є результати дослідження, котре засвідчило ефективність та безпечність

фебуксостату в режимах 30 мг 2 рази на добу, 40 або 80 мг 1 раз на добу у хворих із помірною та тяжкою ХНН (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації 15-50 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Пацієнти, які були рандомізовані в групи терапії фебуксостатом, продемонстрували значно нижчі рівні СК і відсутність значного погіршення функції нирок протягом 12 міс лікування порівняно з контрольною групою (K.G. Saag et al., 2016).

Отже, перевагами фебуксостату (в Україні представлений компанією «Берлін Хемі» під назвою Аденурік) у лікуванні подагри та гіперурикемії можна вважати:

- швидке досягнення цільових рівнів СК і жорсткий контроль у подальшому порівняно з алопуринолом;
- можливість розчинення депонованої СК (регрес тофусів);
- відсутність потреби у корекції дози для пацієнтів похилого віку та з порушеннями функції нирок;
- значно менша кількість розвитку побічних ефектів за рахунок селективної блокади ксантиноксидази.

Під час обговорення доповіді професор Н.М. Шуба, підсумовуючи виступи на тему лікування пацієнтів із подагрою та порушенням метаболізму СК, зазначила, що на підставі даних клінічних рандомізованих досліджень європейські експерти рекомендують до застосування фебуксостат у дозах 80 або 120 мг на добу (EULAR, 2016). На практиці фебуксостат, як і алопуринол, доцільно призначати на початку лікування з мінімальної рекомендованої дози, поступово збільшуючи її за необхідності, орієнтуючись на рівень СК.

Доповідач також зауважила, що в Україні вже отриманий позитивний досвід використання фебуксостату, і цей досвід демонструє важливу роль препарату в індивідуалізації терапії пацієнтів із порушеннями метаболізму СК. Результати застосування фебуксостату перевершили найкращі очікування: препарат ефективно впливає на гіперурикемію й має сприятливий профіль безпеки. З урахуванням вищезазначених фармакодинамічних і фармакоеконімічних переваг фебуксостат (Аденурік) має широкі перспективи в галузі лікування пацієнтів з подагрою й порушенням обміну СК у світі та в Україні.

Підготував **Дмитро Молчанов**



## Здоров'я<sup>®</sup> України<sup>®</sup>

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті

[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

повна версія всіх номерів

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



Архів з 2003 року

*Вітаємо з Новим роком,  
Із усіма різдвяними святами!  
Нехай життя із кожним кроком  
Наш дім наповнює скарбами!*

*Хай сонце радо вас вітає,  
Кус зозуля літ багато,  
Здоров'я з пишним короваєм  
Приходить в будні та на свято!*

*Хай ширшим стане друзів коло:  
Протягне руку всякий стрічний,  
І буде кожен день казковим  
Як ніч різдвяна й новорічна!*

*Бажаємо міцного здоров'я, здійснення професійних планів,  
творчого натхнення, здійснення всіх мрій та задумів.*

*Нехай свята принесуть вам добробут, родинний затишок,  
нових друзів та партнерів, пошану та любов від рідних  
і близьких, яскравих та щасливих подій, усього найкращого!*

*Колектив редакції «Медичної газети «Здоров'я України»*

**Здоров'я<sup>®</sup> України**  
М Е Д И Ч Н А   Г А З Е Т А

# КЛЕКСАН®

еноксапарин



- Висока ефективність та безпека, що доведено клінічними дослідженнями<sup>1</sup>
- Наявність мультидозового флакона<sup>2</sup>
- Шприц-доза з захисною системою голки<sup>3</sup>



## Доведений та передбачуваний захист<sup>1</sup>

**Коротка інформація про препарат:** Клексан®, розчин для ін'єкції. Клексан® 300, PC UA/10143/01/01, Наказ МОЗ №715 від 10.10.2014; Клексан® 8000 анти-Ха МО/0,8 мл, PC UA/7181/01/01, Наказ МОЗ № 734 від 21.09.2012; Клексан® 2000 анти-Ха МО/0,2 мл, 4000 анти-Ха МО/0,4 мл, 8000 анти-Ха МО/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-Ха МО/0,2 мл, 4000 анти-Ха МО/0,4 мл. Профілактика венозної тромбоемболії при хірургічних втручаннях, які супроводжуються помірним і високим тромботичним ризиком; профілактика тромбоемболії в екстракорпоральному контурі кровообігу під час проведення гемодіалізу; Клексан® 4000 анти-Ха МО/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-Ха МО/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 ацетилсалicyловою кислотою; лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом/елевациєю сегмента ST у комбінації з тромболітичним засобом у хворих, до яких можливе подальше застосування коронарної ангіопластики, а також без неї. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до еноксапарину, гепарину або його похідних, в тому числі інших НМГ. Наявність в анамнезі тяжкої гепариніндукованої тромбоцитопенії (ПТ) 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, тромбоцитопенія, безсимптомна та оборотне підвищення рівня тромбоцитів, алергічних реакцій, остеопороз, тимчасове підвищення рівня трансаміназ, гіпокальціємія. **Категорія відпуску:** За рецептом.

<sup>1</sup> 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 ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

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

<sup>3</sup> Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Клексан® 300, Наказ МОЗ №715 від 10.10.2014

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

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна»

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



SANOFI

**З М І С Т**

**КАРДІОЛОГІЯ**

**Роль статинов в первичній профілактиці серцево-судинних ускладнень**  
О.И. Жаринов ..... 5

**Выбор комбинированной антигипертензивной терапии для пациентов с поражением органов-мишеней: что есть и чего нет в Европейских рекомендациях по лечению артериальной гипертензии?**  
А.В. Бильченко ..... 14-15

**Выбор тактики ведения пациента с фибрилляцией предсердий. На все ли вопросы найдется однозначный ответ?**  
Е.Н. Романова, О.И. Иркин ..... 18-19

**Рамиприл в кардиологии: выбор врача и пациента**  
Л.Ф. Коноплева, Г.В. Мостбауер ..... 22-23

**Нобелевская премия в области физиологии и медицины присуждена японскому ученому** ..... 27

**РЕВМАТОЛОГІЯ**

**Подагра та супутні захворювання: роль сучасної урикозуричної терапії у запобіганні ускладненням**  
Н.М. Шуба, С.І. Сміян ..... 3, 6

**Фармакотерапія в ревматології: прогнозування і попередження ускладнень на основі персоналізованої і доказательної медицини**  
В.Н. Коваленко ..... 39-40

**Высокое качество жизни у пациентов с остеоартрозом: достижима ли цель?**  
С.Х. Тер-Вартанян ..... 44-45

**Опыт успешного лечения псориатического артрита этодолаком и метотрексатом с длительностью ремиссии более 10 лет**  
Г.А. Проценко ..... 41

**АНЦА-асоційовані васкуліти – нові аспекти діагностики та лікування**  
О.П. Борткевич ..... 46-47

**СУСТАМАР: ренессанс терапії остеоартрозу, вселяючий надіжду** ..... 51

**Стандарти та рекомендації з перехідної допомоги пацієнтам молодого віку з ювенільним початком ревматичних захворювань (EULAR/PReS, листопад, 2016 р.)**  
М.Б. Джус ..... 54-55

**ПАМ'ЯТЬ**

**Георгій Дзяк: без нас, но с нами**



Из Днепра, где, много лет возглавляя медицинский университет, плодотворно трудился академик НАМН Украины, лауреат Государственной премии Украины в области науки и техники Георгий Викторович Дзяк, пришло печальное известие: выдающийся ученый, яркая личность, научная звезда Приднепровья, после тяжелой болезни ушел из жизни.

Георгий Дзяк родился 20 марта 1945 года в семье видного ученого и клинициста, терапевта и ревматолога, профессора Виктора Николаевича Дзяка. Генетическую нравственную и профессиональную эстафету он достойно пронес сквозь годы.

В качестве научно-практической платформы Георгий Дзяк избрал ревматологию и кардиологию. Вместе с тем он предметно изучал сферу внутренних болезней, охарактеризовал типы нарушений легочного и внутрисердечного кровообращения, исследовал механизмы адаптации больных с ревматическими пороками сердца. В проблематику Георгия Викторовича входили аспекты ишемической болезни сердца, диагностика и лечение фибрилляции предсердий.

Школы вуза в Днепре, который мастерски, по стремлению науки и практики, обладая высокой интеллектуальностью, он вел, занимают достойное место в Украине и в мире. Но, возможно, ему подходило и определение поэта: «Просто добрый без всяких причин...».

Георгий Викторович подготовил 23 доктора и 74 кандидата медицинских наук, издал 24 монографии и 2 учебника по вопросам внутренней медицины. Его инновации закреплены 24 патентами и 18 изобретениями. Он успешно редактировал журнал «Медицинские перспективы», выходивший в Днепре.

Георгий Дзяк был награжден орденом «За заслуги» II и III степени, Золотой медалью Альберта Швейцера за вклад в дело гуманизма.

По натуре он был спокойным, уравновешенным человеком и вместе с тем безусловным лидером. При этом всегда подчеркивал, что он – лишь равный среди равных... Будем помнить незабвенного Георгия Викторовича. Светлая ему память...

Подготовил **Юрий Виленский**

# Профилактика тромбоемболических осложнений в терапевтической практике: от оценки факторов риска к выбору антикоагулянта

В третий день XVII Национального конгресса кардиологов Украины (21-23 сентября, г. Киев) специальная сессия была посвящена практическим аспектам профилактики и лечения венозных тромбоемболий (ВТЭ) у терапевтических больных. Как показывают госпитальные регистры развитых стран, проблема высокой смертности от ВТЭ остается актуальной, несмотря на изданные междисциплинарные рекомендации и доступность средств профилактики. В Украине статистика ВТЭ вообще не ведется, а смертность от сердечно-сосудистых заболеваний «списывается» в основном на ишемическую болезнь сердца. Поэтому мы в очередной раз поднимаем данную проблему на страницах нашего издания и предлагаем ознакомиться с мнениями ведущих отечественных специалистов.

Член-корреспондент НАМН Украины, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии НИЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко напомнил слушателям механизмы развития венозных тромбозов и проанализировал некоторые причины растущей смертности от тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА).



Понятие ВТЭ включает два взаимосвязанных осложнения — тромбоз глубоких вен (ТГВ) и ТЭЛА. ТГВ — это стеноз или окклюзия глубоких вен нижних конечностей или малого таза образовавшимися в них тромбами. Три ключевых фактора тромбоза описал еще 170 лет назад Рудольф Вирхов: замедление кровотока, повреждение стенки сосуда и повышение свертывающего потенциала крови. Рано или поздно тромбы или их фрагменты из венозной системы через нижнюю полую вену мигрируют в сердце, а оттуда — в малый круг кровообращения, вызывая эмболизацию легочных артерий.

Венозный тромбоз может прогрессировать медленно и незаметно. Важно осознать, что профилактика ТГВ — это предотвращение фатальной ТЭЛА, которая является финальным событием в этой патологической цепочке. Вместе с тем ТЭЛА часто остается нераспознанной даже в стационаре из-за скрытого течения.

По данным анализа регистров 6 европейских стран, только у 7% больных, умерших от ТЭЛА, данное осложнение было диагностировано при жизни. Большую часть в структуре смертности занимает нераспознанная ТЭЛА — 59%, еще 34% приходится на внезапную смерть от ТЭЛА. Несмотря на наличие доказательно обоснованных рекомендаций по профилактике ВТЭ и большого арсенала антитромботических препаратов, в 2004 г. в Европе было зарегистрировано 317 тыс. смертей от ТЭЛА, а в 2014 г. — уже 500 тыс. (Cohen et al., 2007; Konstantinides et al., 2014), что заставляет нас снова и снова анализировать практику и признавать ошибки.

Около 2/3 случаев ТЭЛА, включая фатальные, происходят вне медучреждений, но 30-40% жертв ТЭЛА перед этим лечились в стационаре, и факторы риска не получили должной оценки со стороны медперсонала. Анализ данных 34,4 тыс. госпитализированных пациентов терапевтического профиля из регистра ENDORSE показал, что факторы риска ТГВ и ТЭЛА обнаруживаются у 41% больных. Эти факторы тромбообразования многообразны

и присутствуют в практике разных специалистов терапевтического и хирургического профиля: иммобилизация, дилатация камер сердца и сердечная недостаточность (СН), инсульт, инфекции, заболевания почек и др.

Умеем ли мы правильно интерпретировать эти факторы риска? По данным украинского исследования «Территория безопасности» (А.Н. Пархоменко и соавт., 2015), решение о назначении антикоагулянтов часто не соответствовало стратифицированному риску развития ВТЭ у госпитализированных больных, что говорит о недостаточном понимании врачами показаний к назначению тромбопрофилактики (рис. 1).

Например, характерна недооценка риска у пациентов, которые перенесли острый коронарный синдром (ОКС) и интервенционные вмешательства. Согласно европейским рекомендациям по ведению пациентов с ОКС (ESC, 2015) после стентирования коронарных артерий следует прекратить введение антикоагулянтов, если нет другого показания. Но таким показанием может быть высокий риск венозного тромбоза, который должен быть оценен так же, как ишемический риск

и риски кровотечений. Например, пациент с застойной СН, перенесший ОКС и реваскуляризацию, находится в стационаре на постельном режиме более 3 дней, набирает по шкале Падуа более 4 баллов, что соответствует высокому риску развития ВТЭ. В данном случае после стентирования следует продолжить антикоагулянтную терапию в профилактических дозах.

Длительность антикоагулянтной профилактики ВТЭ имеет не меньшее значение для прогноза, чем своевременное распознавание факторов риска. По данным исследования «Территория безопасности», около 20% пациентов с ОКС и 33% пациентов с СН получали антикоагулянты короткими курсами 1-5 дней (рис. 2), что не соответствует рекомендациям по длительности тромбопрофилактики (6-14 дней). В то же время у части больных с оценкой по шкале Падуа менее 4 баллов необоснованно применялись антикоагулянты, что подвергает их риску кровотечений без доказанной пользы в профилактике ВТЭ.

Вместе с тем в Украине издано несколько документов, на которые могут опираться в своей работе врачи разных специальностей при оценке риска развития ВТЭ и назначении лечения.

— Унифицированный клинический протокол МЗ Украины по оказанию медицинской помощи пациентам с ТЭЛА (находится на утверждении в МЗ Украины);

— Национальные междисциплинарные клинические рекомендации «Венозный тромбоемболизм: диагностика, лечение и профилактика» 2011 г. (обновлены в 2016 г., над их составлением работали представители 15 специальностей);

— Рекомендации Ассоциации кардиологов Украины по диагностике и лечению ТЭЛА (2016).

Таким образом, ВТЭ — это междисциплинарная проблема, с которой в своей практике может столкнуться врач любой специальности. Поэтому мы проводим круглые столы с участием неврологов, хирургов, онкологов и других специалистов с целью обмена мнениями и улучшения качества профилактики ВТЭ в Украине.

Заведующий инсультным центром МЦ «Универсальная клиника «Оберіг» (г. Киев), кандидат медицинских наук Юрий Владимирович Фломин прокомментировал проблему ВТЭ с точки зрения невролога.

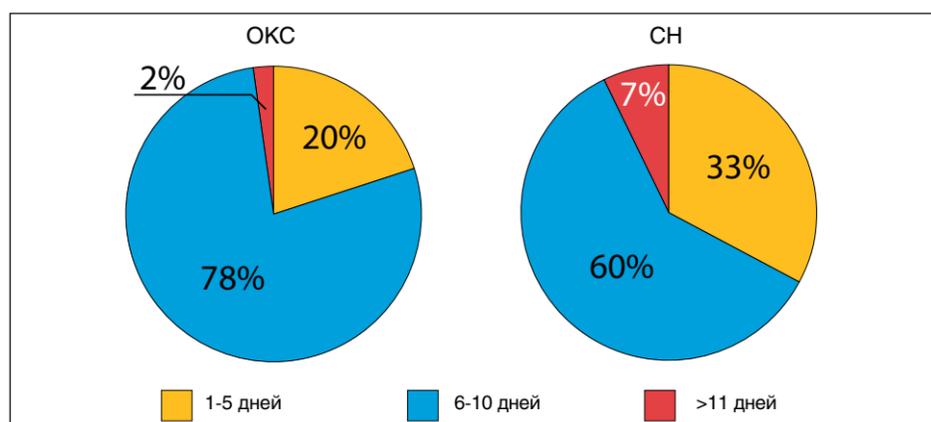
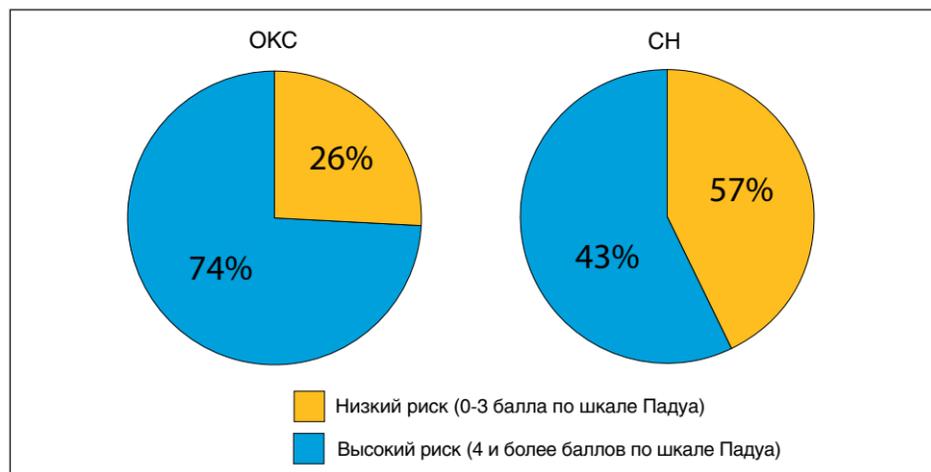


Пациент с инсультом является классическим примером терапевтического больного с повышенным риском ВТЭ. В нашем инсультном центре обязательная оценка риска и антикоагулянтная

профилактика входят в локальный протокол оказания медицинской помощи. При стратификации риска и выборе терапии мы руководствуемся рекомендациями Американской коллегии торакальных врачей по профилактике ВТЭ у госпитализированных пациентов терапевтического профиля (ACCP, 2012), а также недавно изданными рекомендациями Европейской инсультной организации по профилактике ВТЭ у пациентов с инсультом (ESO, 2016).

При оценке вероятности развития ВТЭ у наших больных отталкиваемся от оценки по шкале Падуа для госпитализированных пациентов. Ключевым фактором у пациентов с инсультом обычно является ограничение подвижности, вызванное тяжелым гемипарезом. ESO ввела дополнительный критерий — способность пациента без посторонней помощи дойти до туалета. При оценке 4 балла и выше по шкале Падуа должна быть назначена антикоагулянтная терапия. Если принято решение не проводить тромбопрофилактику, то оно должно быть обосновано (низким риском или противопоказаниями) и документировано в истории болезни.

В целом принципы тромбопрофилактики у пациентов с инсультом не отличаются от таковых для общей популяции больных терапевтического профиля. ESO в руководстве 2016 г. не рекомендует применять компрессионные чулки в связи с отсутствием доказательств эффективности. Пережимающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей



как метод профилактики ТГВ имеет доказательную базу и может применяться у пациентов как с ишемическим, так и с геморрагическим инсультом, но требует специальных устройств, которые в украинских стационарах практически недоступны. Эксперты ESO считают, что низкомолекулярные гепарины (НМГ) предпочтительнее нефракционированного гепарина (НФГ) в связи с более высокой безопасностью и удобством как для персонала, так и для пациента (одна инъекция в сутки вместо двух-трех). Поэтому НМГ рекомендуется использовать для профилактики ВТЭ при ишемических инсультах с ограничением подвижности пациента.

Мы отдаем предпочтение эноксапарину (Клексан®) в дозе 40 мг 1 раз в сутки с учетом результатов исследования MEDENOX, которое продемонстрировало эффективность и безопасность данного подхода у госпитализированных больных. Кроме того, в исследовании PREVAIL применение эноксапарина в дозе 40 мг 1 раз в сутки подкожно в течение 6-14 дней продемонстрировало достоверное преимущество перед НФГ (5000 ЕД подкожно каждые 12 ч) в профилактике ВТЭ у пациентов с ишемическим инсультом. Эноксапарин достоверно снижал относительный риск развития ВТЭ на 43% по сравнению с НФГ (10 и 18% соответственно;  $p=0,0001$ ), при сопоставимо низкой частоте геморрагических осложнений.

В неврологической практике важным моментом является определение подтипа острого нарушения мозгового кровообращения до начала антикоагулянтной терапии, поскольку при геморрагическом инсульте применение антикоагулянтов противопоказано. Как только нейровизуализация подтверждает ишемический инсульт, можно начинать профилактику ВТЭ. Таким образом, введение НМГ в профилактической дозе идеально начинать с первых суток инсульта.

Что касается длительности антикоагулянтной профилактики, то в среднем пациент с инсультом находится в стационаре 10-14 дней, но после выписки риск развития ВТЭ сохраняется. Анализ результатов исследования EXCLAIM в подгруппе больных с ишемическими инсультами (389 из 5963 пациентов) показал, что продление тромбопрофилактики эноксапарином до 40 дней предотвращало больше случаев ВТЭ, чем при стандартной длительности  $10 \pm 4$  дня (рис. 3). Поэтому продолжение профилактического курса в течение 1 мес после перенесенного инсульта может быть целесообразным.

**Комментарий А.Н. Пархоменко:** «В специальных исследованиях было показано, что на фоне антикоагулянтной терапии может происходить геморрагическое пропитывание краев ишемического очага, однако на риск ухудшения неврологического статуса это не влияет. Опасения геморрагической трансформации всего ишемического очага на фоне применения профилактических доз НМГ преувеличены, а польза профилактики ВТЭ доказана».

**Комментарий Ю.В. Фломина:** «Действительно, отрицательное влияние оказывает только геморрагическая трансформация с масс-эффектом. Пропитывание некротизированной мозговой ткани кровью без увеличения внутричерепного давления не влияет на исход ишемического инсульта. Профилактическая доза НМГ в этом отношении безопасна».

**Заведующая кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Вера Иосифовна Целуйко** напомнила принципы антикоагулянтной терапии при ТЭЛА, а также у пациентов с почечной дисфункцией.



Большинство летальных исходов при ТЭЛА обусловлены ошибками диагностики, а не выбора тактики лечения. Тем не менее на практике важно соблюдать рекомендованные схемы антикоагулянтной терапии,

которые отличаются от схем, применяемых при ОКС, и имеют свои особенности при проведении тромболитика, у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и получающих гемодиализ.

Новые возможности терапии острых ВТЭ предоставляют прямые новые оральные антикоагулянты (НОАК), являющиеся удобной и безопасной альтернативой варфарину. У больных среднего риска, которым не проводили тромболитическую терапию, можно применять ривароксабан или апиксабан сразу после постановки диагноза ТЭЛА. Дозирование ривароксабана: 15 мг каждые 12 ч в течение 3 нед, затем 20 мг 1 раз в сутки. Апиксабан назначается по следующей схеме: 10 мг 2 раза в сутки 7 дней, затем по 5 мг 2 раза в сутки до 6 мес, при

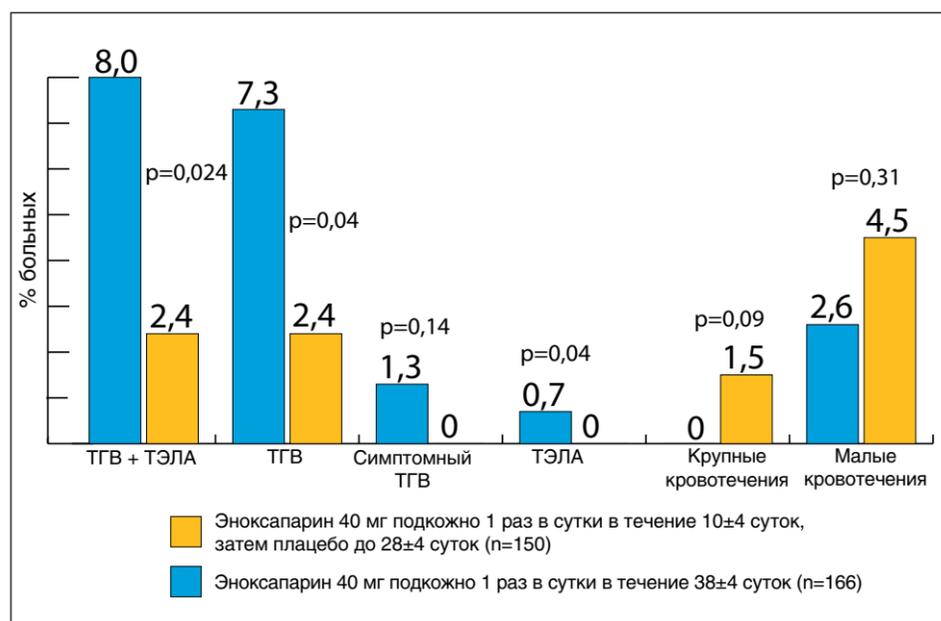


Рис. 3. Результаты продленной тромбопрофилактики эноксапарином у пациентов с инсультами согласно данным исследования EXCLAIM

Таблица. Дозирование НМГ у пациентов с ХБП. Адаптировано по S. Hughes и соавт. Clin Kidney J 2014; 7: 442-449

СКФ >40 мл/мин	СКФ 30-39 мл/мин	СКФ <30 мл/мин
100% зарегистрированной дозы НМГ 1 раз в сутки	80-90% зарегистрированной дозы НМГ 1 раз в сутки	НФГ или 60% зарегистрированной дозы НМГ 2 раза в сутки

необходимости более длительной терапии — 2,5 мг 2 раза в сутки.

У больных среднего риска, которым не проводили тромболитическую терапию, а также у больных низкого риска можно назначать дабигатран и эдоксабан (последний в Украине не зарегистрирован) через 5 дней терапии НМГ или фондапаринуксом.

Больным высокого риска, которым проводили тромболитис, начинать прием НОАК можно только после 5 дней парентеральной антикоагулянтной терапии НМГ или фондапаринуксом.

Если для пероральной антикоагулянтной терапии выбран варфарин, его прием также следует начинать на фоне введения гепаринов в первые 5-7 дней, пока не будет подобрана оптимальная доза варфарина, обеспечивающая международное нормированное отношение (МНО) в терапевтическом диапазоне 2,0-3,0.

Эноксапарин вводится подкожно в дозе 1 мг/кг массы тела каждые 12 ч (такая же доза рекомендована при ОКС). Доза фондапаринукса также зависит от массы тела: 5 мг 1 раз в сутки при массе до 50 кг; 7,5 мг при массе 50-100 кг; 10 мг — при массе тела более 100 кг.

Таким образом, в большинстве случаев терапия ТЭЛА начинается с парентеральных антикоагулянтов. Согласно Унифицированному клиническому протоколу МЗ Украины (2016) антикоагулянтную терапию следует начинать при подозрении на ТЭЛА, еще до подтверждения диагноза. При массивной ТЭЛА препаратом выбора является НФГ (внутривенно болюсно 80 ЕД/кг массы тела). Одновременно при отсутствии противопоказаний у пациентов высокого риска и промежуточно высокого риска следует начинать процедуру тромболитика.

При использовании фибрин-специфического тромболитика можно продолжать инфузии НФГ в дозе 18 ЕД/кг массы тела в час под контролем активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ). Если для тромболитика планируется использовать стрептокиназу или урокиназу, инфузии гепарина прекращаются на время процедуры и возобновляются через несколько часов.

Отдельную сложную группу для выбора антикоагулянта составляют пациенты с ХБП. Поскольку практически все антикоагулянты имеют почечный путь экскреции, замедление клиренса непосредственно влияет на их концентрацию в плазме крови и риск геморрагических осложнений. Анализ последних публикаций на тему антикоагулянтной терапии у пациентов с ХБП показал, что на сегодняшний день наиболее изученным при почечной недостаточности является эноксапарин (S. Hughes et al., 2014). На основании анализа небольших исследований предложена коррекция дозы НМГ по показателю скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (табл.).

Вместе с тем авторы отмечают дефицит качественной доказательной базы по применению антикоагулянтов у пациентов с ХБП и указывают на то, что сниженная

доза НМГ может быть субоптимальной для профилактики ВТЭ (S. Hughes et al., 2014).

Что касается пероральных антикоагулянтов, то их применение при ХБП также сопряжено с ограничениями и трудностями подбора дозы. Так, целевое МНО при приеме варфарина может достигаться в дозе, на 10% меньшей при расчетной СКФ 30-39 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и на 20% меньшей при СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (N.A. Limdi et al., 2010). Для пациентов с ХБП характерна лабильность МНО с выходом за пределы 4,0, что повышает риск кровотечений (K.E. Chan et al., 2009).

Кроме того, некоторые авторы отмечают повышенную частоту варфарин-индуцированной нефропатии у пациентов с ХБП (до 33% по сравнению с 16% у пациентов без ХБП). Данное осложнение существенно повышает риск смерти в течение года с 18,9 до 31% (S.V. Brodsky et al., 2011).

По данным крупных исследований, в которых НОАК сравнивались с варфарином, доказана безопасность этих препаратов у пациентов с умеренно сниженной функцией почек. Зарегистрированы специальные сниженные дозы дабигатрана и ривароксабана для пациентов с ХБП. Однако пациенты с терминальными стадиями ХБП, находящиеся на гемодиализе, входят в группу противопоказаний. Дабигатран противопоказан при СКФ <30 мл/мин, а ривароксабан — при СКФ <15 мл/мин. Данные о применении ривароксабана при СКФ 15-30 мл/мин ограничены и свидетельствуют о существенном повышении концентрации препарата в плазме крови. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) разрешило применение у диализных пациентов апиксабана, который в классе НОАК меньше всего зависит от выведения почками.

#### Резюме

• Причинами стабильно высокой смертности от ВТЭ, по-видимому, являются скрытое развитие венозных тромбозов, недостаточное внимание врачей к предрасполагающим факторам и низкая доступность скринингового ультразвукового исследования сосудов нижних конечностей в стационарах.

• Простые профилактические меры, такие как применение доступных инструментов стратификации риска (шкала Падуа) и назначение антикоагулянтной терапии с доказанной эффективностью и безопасностью, могут предотвратить около половины случаев ТГВ (которые потенциально приводят к фатальной ТЭЛА без профилактики).

• Для большинства больных терапевтического профиля с ограничением подвижности использование НМГ в пределах сроков госпитализации является достаточно эффективной мерой предотвращения ТГВ и ТЭЛА в краткосрочной перспективе.

Подготовил Дмитрий Молчанов

# Для хворих з артеріальним тиском $\geq 140/90$



ВЕСНА

ЛІТО

ОСІНЬ

ЗИМА

## 4 упаковки Лозап® Плюс або Лозап® 100\* № 90

1 ТАБЛ. 1 РАЗ НА ДОБУ<sup>1,2</sup>

1. Стабільний контроль тиску впродовж року<sup>3</sup>
2. Рівномірність антигіпертензивної дії протягом доби<sup>4</sup>
-  **Гіпотензивна терапія лозартаном**
3. Зниження ІММЛШ\*\* на  $25 \text{ г/м}^2$  – зменшення частоти смерті, інсульту, інфаркту на 28%<sup>5</sup>
4. Подовження тривалості життя на 4 додаткових роки<sup>6</sup>

#### ЛОЗАП®. Клінічні характеристики:

**Склад:** 1 таблетка, вкрита оболонкою містить лозартану калію 12,5 мг; 50 мг; або 100 мг.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Прості препарати антагоністів рецепторів ангіотензину II. Код АТС C09CA01.

**Фармакологічні властивості.** Лозартан – це синтетичний антагоніст рецептора (типу АТ1) ангіотензину II, призначений для перорального застосування. Ангіотензин II, потужний вазоконстриктор, є основним активним гормоном ренін-ангіотензинової системи та визначальним фактором у патології артеріальної гіпертензії. Лозартан та його фармакологічно активний метаболіт блокують усі фізіологічно важливі впливи ангіотензину II незалежно від джерела або шляху його синтезу. Застосування лозартану дає змогу зменшити загальну кількість летальних випадків із серцево-судинних причин, інсульту та інфаркту міокарда у хворих з артеріальною гіпертензією з гіпертрофією лівого шлуночка, забезпечує захист нирок у хворих на цукровий діабет II типу з протеїнурією.

**Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих, а також у дітей і підлітків віком від 6 років. Лікування захворювання нирок у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом II типу з протеїнурією  $\geq 0,5 \text{ г/добу}$  у рамках антигіпертензивної терапії. Лікування ХСН (у пацієнтів віком від 60 років), коли застосування інгібіторів АПФ вважається неможливим з причини несумісності, або протипоказане. Зниження ризику розвитку інсульту у пацієнтів з АГ та ГЛШ.

**Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини та до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату; тяжкі порушення функції печінки. Препарат протипоказаний вагітним або жінкам, що планують завагітніти. Протипоказане одночасне застосування препарату з лікарськими засобами, які містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом та порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

**Побічні реакції.** Запаморочення, вертиго, сонливість, головний біль, порушення сну; посилене серцебиття, стенокардія, біль у животі, запор; загальне нездужання, підвищена втомлюваність; підвищена чутливість до препарату та інше.\*\*\*

**Вагітність.** Лозартан не повинен застосовуватися вагітними або жінками, які планують завагітніти.

**Діти.** Дані щодо безпеки та ефективності застосування препарату у дітей віком від 6 місяців до 6 років не встановлені. Наявні на даний час дані наведені у розділі «Фармакологічні властивості», проте жодних рекомендацій щодо дозування препарату дітям віком до 6 років не може бути надано.

#### ЛОЗАП®ПЛЮС. Клінічні характеристики:

**Склад:** 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить лозартану калію 50 мг, гідрохлоротіазиду 12,5 мг.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Антагоністи ангіотензину II і діуретики. Код АТС C09D A01.

**Фармакологічні властивості.** Лозап® Плюс – це комбінація лозартану і гідрохлоротіазиду. У пацієнтів з АГ та ГЛШ лозартан, особливо у комбінації з гідрохлоротіазидом, зменшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань і летальності, що було доведено за допомогою оцінки комбінованої частоти розвитку серцево-судинних подій, інсульту та інфаркту міокарда. Компоненти препарату проявляють адитивний антигіпертензивний ефект, знижуючи рівень артеріального тиску більшою мірою, ніж кожен з компонентів окремо. Прийом лозартану блокує всі фізіологічні ефекти ангіотензину II і, внаслідок пригнічення ефектів альдостерону, може сприяти зменшенню втрати калію, пов'язаної із застосуванням діуретика. Лозартан чинить помірну урикозуричну дію, що минає в разі відміни препарату. Гідрохлоротіазид незначною мірою підвищує рівень сечової кислоти в крові; комбінація лозартану та гідрохлоротіазиду послаблює гіперурикемію, спричинену діуретиком.

**Показання.** Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, у яких монотерапія лозартаном або гідрохлоротіазидом не дозволяє адекватно контролювати артеріальний тиск.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до лозартану або до будь-яких компонентів препарату. Підвищена чутливість до похідних сульфаніламідів (таких як гідрохлоротіазид). Резистентні до терапії гіпокаліємія або гіперкаліємія. Анурія. Важке порушення функції печінки: холестаза та розлади, пов'язані з непрохідністю жовчаних шляхів. Рефрактерна гіпонатріємія. Тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хвилину). Вагітність, II і III триместри

**Побічні реакції.** Запаморочення було єдиною, пов'язаною із прийомом препарату побічною реакцією, частота якої перевищувала таку при прийомі плацебо більше, як на один відсоток. У процесі постмаркетингового застосування препарату повідомлялося про гепатит, гіперкаліємію, збільшення рівня АЛТ, анорексію, безсоння, тривожність та інше.\*\*\*

**Вагітність.** Не слід застосовувати як початкову терапію у період вагітності.

**Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені, тому Лозап® Плюс не слід застосовувати дітям.

\*Лозап®100 зареєстрований в Україні під торговою назвою Лозап® \*\*\*Індекс маси міокарда лівого шлуночка \*\*\*Скорочена інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, призначена для розповсюдження на науково-практичних конференціях. З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування препарату.

1. ЛОЗАП® Р.П. UA/3906/01/01, UA/3906/01/03, UA/3906/01/04 від 27.07.2015. Наказ МОЗ України №468. Інструкція для медичного застосування препарату. Наказ МОЗ України №468 від 27.07.15

2. ЛОЗАП® ПЛЮС Р.П. UA/9435/01/01 від 25.11.2013. Наказ МОЗ України №1009. Зміна затверджено. Наказ МОЗ України №789 від 27.11.2015. Інструкція для медичного застосування препарату. Наказ МОЗ України №1009 від 25.11.2013. Зміна внесено. Наказ МОЗ України №789 від 27.11.2015

3. J. Spina et al. Сравнение рекомендованных доз блокаторов рецепторов ангиотензина и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (исследование CORD) Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2009; 8(4)

4. Л.Г. Ратова и др. Блокаторы рецепторов к ангиотензину II – мы стали ближе к пациенту // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005 – 4(2)

5. Richard B. Devereux, MD, Kristian Wachtell, MD et al. Prognostic Significance of Left Ventricular Mass Change During Treatment of Hypertension. JAMA. 2004;292:2350-2356

6. G. McMines et al. Cost-effectiveness of losartan-based therapy in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a UK-based economic evaluation of the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study // Journal of Human Hypertension. – 2006. – Vol. 20. – P. 51–58

SAUA.GLOSZ.16.04.0184

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна»  
01033, м. Київ, вул. Жиланська, 48-50А,  
Тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01

**zENTIVA**  
У СКЛАДІ САНОФІ

## З М І С Т

## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

<b>Профилактика тромбоэмболических осложнений в терапевтической практике: от оценки факторов риска к выбору антикоагулянта</b>	
А.Н. Пархоменко, Ю.В. Фломин, В.И. Целуйко	10-11
<b>Ризик серцево-судинних ускладнень за початкових порушень вуглеводного обміну</b>	
В.І. Паньків	20-21
<b>Рентгеноконтрастные средства в интервенционной кардиологии и визуализирующих исследованиях: риски и потребности практики</b>	
Ю.Н. Соколов, М.Ю. Соколов, Т.А. Ялынская и др.	25-26
<b>Особливості лікування артеріальної гіпертензії у хворих із хронічною хворобою нирок</b>	
В.Й. Целуйко	29-30

## КАРДІОХІРУРГІЯ

<b>Реалізація новітніх європейських методик в українській кардіохірургії</b>	
Б.М. Тодуров	16-17

## КАРДІОЛОГІЯ

<b>Дегенеративный кальцифицирующий аортальный стеноз. Почему прогнозируемое заболевание становится неожиданным?</b>	
А.М. Василенко, В.А. Потабашний	31-33
<b>Современные аспекты ведения кардиологических пациентов: как обеспечить эффективность и доступность лечения</b>	
Л.Н. Бабий, Л.А. Мищенко	34-35
<b>Регуляция адренергического тонуса как фундаментальная предпосылка эффективной антигипертензивной терапии: ключевая роль бета-блокаторов</b>	
Е.А. Коваль	37-38
<b>Возможности оптимизации терапии ХСН: роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов</b>	
Л.И. Васильева	42-43
<b>Правила измерения АД в различных условиях: как не пропустить маскированную АГ и не назначить ненужное лечение</b>	
	48, 50
<b>Як оптимізувати комплексне лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця?</b>	
	53
<b>Врожденные пороки сердца у взрослых. Синдром Эйзенменгера</b>	
Л.Ф. Коноплева	56-60

**ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**IMF VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ**  
Інновації в медицині – здоров'я нації

**VI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС**  
Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України

**МІЖНАРОДНИЙ СТОМАТОЛОГІЧНИЙ КОНГРЕС**

**За підтримки:**  
Президента України, Кабінету Міністрів України, Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації

**Під патронатом:**  
Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, Національної академії медичних наук України

**Офіційна підтримка:**  
Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації

**Організатори:**  
НМАПО імені П.Л. Шупица, LMT Компанія LMT

**MEDICAEXPO** МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

**DENTALEXPO** МІЖНАРОДНА СТОМАТОЛОГІЧНА ВИСТАВКА

**PHARMAEXPO** МІЖНАРОДНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА

**ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ ТА СТОМАТОЛОГІЇ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ**

**КРАЇН** 30

**ЕКСПОНЕНТІВ** 350

**ВІДВІДУВАЧІВ** 11 000

**25-27 КВІТНЯ 2017**  
Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

**60** НАУКОВИХ ЗАХОДІВ

**750** ДОПОВІДАЧІВ

**100** ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

**НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ**  
ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

**3 питань участі у Форумі:**  
+380 (44) 206-10-16  
med@lmt.kiev.ua

**3 питань участі у Конгресі:**  
+380 (44) 206-10-99  
congress@medforum.in.ua

**WWW.MEDFORUM.IN.UA**

## Передплатити журнал «СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ»

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



передплатний індекс – 49291

# Выбор комбинированной антигипертензивной терапии для пациентов с поражением органов-мишеней: что есть и чего нет в Европейских рекомендациях по лечению артериальной гипертензии?

**Последняя редакция рекомендаций Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов (ESH/ESC, 2013 г.) служит ориентиром для выбора терапии артериальной гипертензии (АГ) на основании доказательной медицины. Однако, когда на приеме у врача – пациент с коморбидностью, сочетанием поражений сердца, почек, церебральных сосудов и других органов-мишеней, решение иногда приходится искать, скрупулезно анализируя мнения экспертов и доказательную базу, поскольку для целого ряда клинических ситуаций не проводилось специальных рандомизированных исследований.**

Возможности оптимизации антигипертензивной терапии блокаторами ренин-ангиотензиновой системы (РАС) с позиций нескольких экспертных обществ и с учетом результатов последних клинических исследований представил заведующий кафедрой терапии и нефрологии, проректор по научной работе Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Александр Викторович Бильченко.



Огромный интерес участников конгресса вызвал интерактивный клинический разбор, в котором профессор А.В. Бильченко обобщил доказательные подходы к оценке рисков и выбору антигипертензивной терапии с учетом результатов суточного мониторинга артериального давления (АД), поражения органов-мишеней и сопутствующих заболеваний.

## Клинический пример

Пациентка К., 58 лет, служащая. Обратилась с жалобами на головные боли и повышенную утомляемость. Страдает АГ в течение 6 лет. Перенесла транзиторную ишемическую атаку (ТИА) 2 года назад на фоне стрессов и повышения АД до максимальных цифр 192/110 мм рт. ст. Со слов больной был зарегистрирован пароксизм фибрилляции предсердий (ФП). В последние месяцы в условиях домашнего контроля уровень АД обычно составлял 150-160/90-94 мм рт. ст. В настоящее время не курит, хотя имеет стаж курения 20 лет до 10 сигарет в сутки. Рост 159 см, вес 81 кг, индекс массы тела – 32. Окружность талии – 104 см. Офисное АД на момент осмотра – 162/88 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений – 72 уд/мин.

**Результаты амбулаторного суточного мониторинга АД (АМАД).** В дневные часы: средние значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) выше нормы. Максимальные цифры САД – 176 мм рт. ст., ДАД – 106 мм рт. ст. Удельный вес САД выше нормы в дневной период – 66%, ДАД выше нормы – 55%. Значения вариабельности САД выше нормы, ДАД – в пределах нормы. В ночные часы: средние значения САД и ДАД – выше нормы. Максимальные цифры САД – 167 мм рт. ст., ДАД – 104 мм рт. ст. Удельный вес САД выше нормы в ночной период – 97%, ДАД выше нормы – 70%. Значения вариабельности САД и ДАД в пределах нормы. Суточный ритм АД: для САД и ДАД – нарушение суточного ритма по типу «недостаточная степень ночного снижения»: САД по типу «night-peaker» (-1,1% – <0); ДАД по типу «non-dipper» (9,7% – >0 и <10).

По данным эхокардиографии, у пациентки в наличии гипертрофия миокарда левого желудочка (МЛЖ). Индекс массы МЛЖ (ИММЛЖ) – 125,26 г/м<sup>2</sup>.

**Результаты лабораторных анализов:** общий холестерин – 6,7 ммоль/л; триглицериды – 4,0 ммоль/л; липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) – 4,0 ммоль/л; мочевая кислота плазмы крови – 436,7 мкмоль/л; гликемия натощак (венозная кровь) – 6,6 ммоль/л; HbA<sub>1c</sub> – 6,4%. Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ 2009, – 77 мл/мин; креатинин – 73,8 мкмоль/л; соотношение альбумин/креатинин в моче – 55 мг/г. Гематокрит, электролиты крови (K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>) в пределах нормы. Неврологический статус без нарушений.

Принимает ежедневно лизиноприл 20 мг/сут, Гинко Билоба 2 капсулы в день, ацетилсалициловую кислоту 75 мг/сут.

Таким образом, у больной – АГ 2 степени, состояние после перенесенной ТИА.

Избыточная масса тела (ИМТ) – 32. Окружность талии – 104 см.

Замаскированная неконтролируемая гипертензия – нарушение суточного ритма по типу «недостаточная степень ночного снижения»: САД по типу «night-peaker» (-1,1% – <0); ДАД по типу «non-dipper» (9,7% – >0 и <10) на фоне терапии антигипертензивными препаратами.

Гипертрофия МЛЖ – ИММЛЖ 125,26 г/м<sup>2</sup>.

Дислипидемия – общий холестерин 6,7 ммоль/л, триглицериды – 4,0 ммоль/л, ЛПНП – 4,0 ммоль/л.

Бессимптомная гиперурикемия – мочевая кислота плазмы 436,7 мкмоль/л.

Предиабет – гликемия натощак (венозная кровь) 6,6 ммоль/л; HgA<sub>1c</sub> 6,4%.

**Профессор А.В. Бильченко предложил аудитории ответить на следующие вопросы:**

- как в данном случае оценить кардиоваскулярный риск?
- правильно ли проводится лечение пациентки?
- как можно оптимизировать антигипертензивную терапию?

Ответ на первый вопрос можно найти в новых рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2016 г., согласно которым к категории очень высокого риска относятся лица с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), задокументированными клинически или методами визуализации. Клинически документированные ССЗ включают предшествовавший инфаркт миокарда, коронарную или артериальную реваскуляризацию, инсульт или ТИА, аневризму аорты или заболевания периферических артерий. ССЗ, задокументированные с помощью визуализации, включают атеросклеротические бляшки при коронарографии или ультразвуковом исследовании сонных артерий. В соответствии с этими критериями пациентку К. следует отнести к категории очень высокого риска, так как она перенесла ТИА. Таким образом, лечение АГ, назначенное терапевтом (лизиноприл), нельзя считать адекватным, поскольку пациентам с высоким и очень высоким риском показана комбинированная терапия.

Далее докладчик прокомментировал клиническое значение гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) у данной пациентки и риски, связанные с развитием ФП. В данном случае ГЛЖ подтверждена данными эхокардиографии, несмотря на то что индекс Соколова-Лайона, вычисленный по электрокардиограмме (амплитудам зубцов RV5, 6 и SV1, 2), равен 25 мм, что ниже порогового уровня (35 мм). Докладчик объяснил это низкой чувствительностью индекса Соколова-Лайона к выявлению ГЛЖ.

**Рекомендации ESH/ESC 2013 г. по выбору антигипертензивных препаратов для больных с АГ и ГЛЖ отдают приоритет сартанам, ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и антагонистам кальция на основании доказанных классовых эффектов (уменьшение ГЛЖ примерно на 10% в ходе терапии). Вместе с тем только для лосартана доказана способность вызывать максимальный регресс ГЛЖ (на 15%) и снижать связанный с ней риск внезапной смерти в ходе классического исследования LIFE с длительностью терапии 4,8 года.**

Лосартан – единственный блокатор РАС, который имеет специальное показание – снижение риска инсульта и смертности у больных АГ с ГЛЖ. Причем это показание утверждено регуляторным органом с самыми жесткими требованиями к доказательной базе – Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA).

Для пациентки К. лосартан является оптимальным основным компонентом комбинированной терапии, поскольку она уже перенесла ТИА и, вероятно, эпизод ФП, что свидетельствует о высоком риске развития инсульта, не исключая фатального.

По данным рандомизированных исследований, АГ ответственна за большее количество случаев ФП по сравнению с другими факторами риска, часто встречающимися в популяции (P. Zamani, R.J. Verdino, 2015). В рекомендациях ESH/ESC 2013 г. для предупреждения развития ФП у больных с АГ рекомендованы сартаны, ингибиторы АПФ, β-блокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

На самом деле в классе блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) убедительные доказательства профилактики ФП имеются только для лосартана. Значительное преимущество последнего в предотвращении ФП по сравнению с β-блокатором атенололом было продемонстрировано в ранее упоминавшемся исследовании LIFE – риск первого эпизода аритмии снижался на 33%. В ряде дальнейших исследований с телмисартаном (PROFESS и TRANSCEND) не удалось показать эффективность в предотвращении развития ФП. Канделсартан и валсартан также не предотвращали рецидивирование пароксизмальной ФП в исследованиях CAPRAF, GISSI-AF и ANTIPAF.

**Вывод авторов рекомендаций ESH/ESC 2013 г.: «Таким образом, учитывая разнородные данные крупных рандомизированных исследований, следует подчеркнуть, что данная рекомендация основывается на результатах исследования LIFE и, соответственно, относится к приоритетному использованию лосартана у больных с АГ и гипертрофией МЛЖ с целью предотвращения развития ФП».**

Продолжая анализ клинического случая, профессор А.В. Бильченко отметил, что у пациентки выявлена дислипидемия и бессимптомная гиперурикемия. Ранее, по результатам Фремингемского исследования, эксперты заключили, что гиперурикемия не является значимым популяционным фактором риска, однако прогностическое значение гиперурикемии в отношении риска развития инсульта показало недавно опубликованное популяционное исследование, в котором были проанализированы данные 155 322 человек в возрасте от 40 до 73 лет (61% – женщины). Повышение риска нефатального инсульта у женщин с верхним квартилем значений концентрации мочевой кислоты составило 1,24 (p=0,01), у мужчин – 1,26 (p<0,0001) (K. Kamei, 2016).

Учитывая эти данные, пациентке К. желательно включить в комплексную терапию препарат, снижающий урикемию.

**Доказано, что антигипертензивные препараты могут влиять на обмен мочевой кислоты, и, по мнению ряда экспертов ESC, лосартан и антагонисты кальция обладают более выраженным антигипертензивным эффектом за счет урикозурического эффекта (С. Cerezo, L.M. Ruilope, 2012).**

Это не вошло в рекомендации по АГ, потому что ранее гиперурикемия не считалась значимым фактором риска. Таким образом, в случае пациентки К. лосартан является оптимальным блокатором РАС еще и потому, что снижает уровень мочевой кислоты (это было показано в целом ряде исследований, например Nishida et al., 2013).

Согласно результатам АМАД у данной пациентки выявили неконтролируемую гипертензию на фоне приема лизиноприла с нарушением суточного ритма САД по типу «night-peaker» и ДАД по типу «non-dipper».

По данным основанного на информации из баз данных 11 стран популяционного исследования с участием 9691 пациента, которым проводилось АМАД, выявляемость «замаскированной» АГ на фоне антигипертензивной терапии составила 30% (S.S. Franklin et al., 2015).

**На последнем конгрессе ЕОК (Рим, 2016 г.) эксперты использовали уточняющий термин «замаскированная неконтролируемая АГ», который подчеркивает, что может выявляться повышенное среднесуточное АД, даже несмотря на то что на фоне антигипертензивной терапии достигается целевой уровень офисного АД.**

Комментируя проблему неконтролируемой АГ, докладчик процитировал ведущего эксперта Нормана Каплана, который представил собственную точку зрения в мартовском выпуске журнале Американского общества гипертензии: «...Всем больным АГ необходимо проведение внеофисного измерения АД с учетом разницы АД при различных видах измерения, причем чем больше разница, тем большего внимания требуют больные» (N.M. Kaplan, 2016).

В связи с тем, что из всех методов измерения АМАД имеет большее прогностическое значение, различные международные рекомендации (но не ESH/ESC 2013 г.) настоятельно предлагают использовать амбулаторное измерение АД для постановки диагноза АГ. Например, последняя редакция рекомендаций NICE по ведению гипертензии у взрослых (2011 г.) предлагает выполнять АМАД у всех лиц с повышенным офисным АД.

В Украине на сегодняшний день это вряд ли осуществимо. Более реалистично выглядит алгоритм, предложенный канадскими экспертами (L. Cloutier et al., 2015), в котором важная роль отводится регулярным самоизмерениям АД в домашних условиях при невозможности проведения суточного мониторинга.

В связи с существенными суточными колебаниями АД, которые АМАД обнаруживает у многих пациентов,

возникает закономерный вопрос: влияет ли время приема гипотензивных препаратов на их эффективность? Увеличивается число доказательств связи ночного АД с риском развития сосудистых событий. Рандомизированное контролируемое исследование у 448 больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа и АГ, которых наблюдали в среднем в течение 5,4 года, продемонстрировало драматическое снижение сердечно-сосудистого риска более чем на 50%, если хотя бы один из гипотензивных препаратов назначался в вечернее время. На основании этих данных Американская диабетическая ассоциация (АДА) в новых стандартах помощи пациентам с СД, опубликованных в январе 2016 г., впервые указала на то, что «следует рассматривать возможность назначения одного из антигипертензивных препаратов в вечерние часы». В то же время, как отметил докладчик, для больных без СД еще не получено убедительных доказательств пользы такого подхода.

Исследования по изучению влияния различных гипотензивных комбинаций на суточный профиль АД сейчас активно ведутся в Японии. Комбинация лосартана с гидрохлортиазидом является там самой популярной, и именно она продемонстрировала хорошие результаты в отношении контроля ночного и утреннего АД. Так,

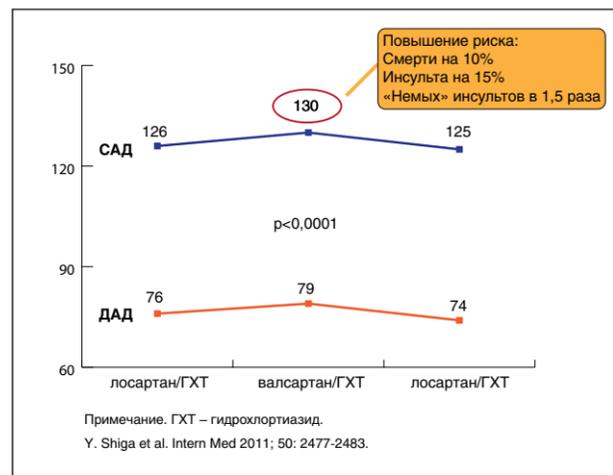


Рис. Сравнение контроля АД при смене комбинированной терапии

в исследовании MAPPY терапия с использованием 50 мг лосартана и 12,5 мг гидрохлортиазида, по данным суточного мониторинга, позволила достичь контроля изолированной утренней АГ у 81,8% больных (H. Kai et al., 2015). Как показало еще одно японское исследование, эта комбинация особенно эффективна для контроля ночного АД у пациентов с абдоминальным ожирением (S. Ibuki et al., 2014), что актуально и для пациентки из клинического примера.

В исследовании SALT-VAT пациентов переводили с фиксированной комбинации лосартан/гидрохлортиазид на комбинацию валсартан/гидрохлортиазид и обратно. Несмотря на то что повышение среднесуточного АД при переходе на комбинацию с валсартаном было незначительным, при пересчете на риск развития инсульта и смерти эти 3-4 мм рт. ст. являются прогностически значимыми (рис.).

На основании вышеизложенного профессор А.В. Бильченко рекомендовал следующую коррекцию терапии у пациентки К.:

1. Назначить фиксированную комбинацию 50 мг лосартана + 12,5 мг гидрохлортиазида (ЛОЗАП® Плюс) по 1 таблетке утром (дополнительным преимуществом фиксированной комбинации является улучшение приверженности).

2. Рассмотреть целесообразность назначения в качестве третьего компонента гипотензивной терапии амлодипина по 5 мг для приема вечером.

3. Продолжить прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 75 мг/сут.

4. Назначить аторвастатин в дозе 40 мг/сут (при хорошей переносимости – 80 мг/сут) в связи с очень высоким сердечно-сосудистым риском у больной.

5. Начать терапию метформином с 500 мг 2 р/сут и при хорошей переносимости увеличить дозу до 1000 мг 2 р/сут для предотвращения развития СД 2 типа в соответствии со стандартами АДА-2016.

В связи с выявленной замаскированной АГ через 3 мес после коррекции терапии пациентке К. показано повторное амбулаторное суточное мониторирование для контроля эффективности, даже если будет достигнуто целевое значение офисного АД.

Подготовил Дмитрий Молчанов

## НОВИНИ МОЗ УКРАЇНИ

### Е-Health – ліки проти корупції

Впровадження електронної системи охорони здоров'я є частиною реформи, яка допоможе звести нанівець корупційні ризики в медичній галузі. Без її втілення подолати приховані побори, «благодійні внески» та проконтролювати ефективність використання державних коштів практично неможливо. Про це заявив заступник міністра охорони здоров'я Павло Ковтонюк під час форуму, присвяченого Міжнародному дню боротьби з корупцією в Україні-2016.

«Ми впевнені, що ефективно реалізувати медичну реформу неможливо без електронізації сфери охорони здоров'я, тобто створення в Україні системи e-Health. Експерти наполягають, що e-Health має бути частиною загальної стратегії охорони здоров'я, й ми з ними погоджуємося», – зазначив П. Ковтонюк. Він нагадав, що сьогодні такі системи запроваджені в США, Великій Британії, Німеччині, а також у пострадянських країнах – Латвії, Естонії.

Як розповів учасникам форуму заступник міністра, існують різні моделі створення e-Health, які залежать від цілей, принципу фінансування та організації охорони здоров'я в країні. Але головні їхні завдання є спільними: підконтрольність фінансування, підвищення якості та зручності медичних послуг, прозорість діяльності системи шляхом фіксації дій та ефективніше використання видатків на сферу охорони здоров'я. У МОЗ також переконані, що для охорони здоров'я важливо досягти принципу інтегрованості – однакового зчитування та відображення інформації, незалежно від того, де обслуговується пацієнт – у Києві, Чернігові, Львові чи Харкові.

В Україні вже є позитивний досвід Одеси, де технології допомогли частково побороти корупцію в лікарнях. Завдяки проекту «Є ліки» інформація про безкоштовні ліки в закладах тепер зібрана й відкрита на одному сайті, а також доступна через мобільний додаток. Проект стартував у квітні 2016 року, до нього залучено 113 лікувальних установ, 25 тисяч користувачів.

П. Ковтонюк наголосив, що МОЗ планує запустити перші елементи e-Health в Україні вже у 2017 році, починаючи з електронізації первинної ланки. Це дасть змогу відслідковувати договори між лікарем і пацієнтом, а також чітко контролювати рух коштів. Маючи чіткі правила гри у вигляді гарантованого пакету послуг і контрактів, а також спостерігаючи рух коштів, лікарі будуть зацікавлені працювати якісніше, залучати більше пацієнтів, оскільки від цього залежатиме їхня грошова компенсація. Крім того, буде вирішено проблему з лікарняними листками. За підрахунками незалежних експертів, щороку в Україні видають близько 10-12 млн листків непрацездатності, з яких у 5-10% випадків їх випишують необґрунтовано, а третину видають із порушеннями. Це призводить до значних фінансових втрат бюджетних коштів, що майже на 2/3 формуються за рахунок відрахувань роботодавців, а втрати за різними підрахунками становлять від 300 до 900 млн гривень. Наступними кроками стануть електронізація вторинної ланки й спеціалізованих послуг.

### Міжнародні закупівлі 2015-2016: досягнення та уроки

2 грудня Міністерство охорони здоров'я України разом із міжнародними партнерами ЮНІСЕФ, ПРООН та Crown Agents провели конференцію щодо закупівель лікарських засобів та медичних виробів через спеціалізовані міжнародні організації за кошти Державного бюджету 2015 року, а також обговорили закупівлі 2016-го та плани на 2017-й.

З 2015 року МОЗ України почало закуповувати лікарські засоби та вироби медичного призначення через міжнародні організації. Це дало змогу уникнути корупції й забезпечити українців якісними та життєво необхідними ліками.

Протягом 2016 року міжнародний дитячий фонд ООН в Україні ЮНІСЕФ, Програма розвитку ООН та британська королівська агенція Crown Agents здійснювали державні закупівлі за напрямками: дитяча та доросла онкологія, дитячі та дорослі гепатити, дитяча гемофілія, туберкульоз, орфанні захворювання, імунопрофілактика та антиретровірусна терапія. Загальна сума коштів, виділених у рамках державних закупівель через міжнародні організації, сягнула 2 197 214 793 гривень.

Результати закупівель за бюджетні кошти 2015 року через механізм залучення спеціалізованих міжнародних організацій довели їхню ефективність та прозорість.

Найефективнішими виявилися закупівлі вакцин, препаратів для лікування туберкульозу, дитячих гепатитів, а також препаратів для лікування орфанних захворювань.

У 2016 році 5 млн українців змогли вакцинуватися від дифтерії та правця й ще 1,7 млн отримати вакцинацію для профілактики гепатиту В. Разом із тим МОЗ погодило додаткову закупівлю ліків завдяки зекономленим коштам.

Враховуючи ефективність закупівель через міжнародні організації, МОЗ підписало договори на закупівлю ліків та медичних виробів за кошти Держбюджету 2016 року. У цьому нам допомагали організації пацієнтів та представників громадськості.

Міжнародні організації ЮНІСЕФ, ПРООН та Crown Agents узяли на себе зобов'язання поставити засоби імунопрофілактики, лікарські засоби та медичні вироби в рамках відповідної бюджетної програми за 37 напрямками на суму понад 3 млрд гривень. На сьогодні укладено угоди з міжнародними організаціями та вже здійснені перші поставки лікарських засобів.

Значні можливості та досвід міжнародних організацій у сфері закупівель лікарських засобів та медичних виробів дає змогу використовувати бюджетні кошти прозоро та ефективно й, що більш важливо, забезпечувати якісне лікування пацієнтів в Україні.

За інформацією прес-служби МОЗ України

# Реалізація новітніх європейських методик в українській кардіохірургії



**ДУ «Інститут серця МОЗ України» (далі — Інститут серця) є одним із передових медичних закладів, який постійно впроваджує нові хірургічні методики лікування серцево-судинних захворювань (ССЗ), завдяки чому підтримує вітчизняну кардіохірургію на європейському рівні. Так, 16 грудня в Інституті серця вкотре було виконано втручання за новаторськими методиками із заміною патологічно зміненого аортального клапана (АК) — операція Озакі — за участю провідного польського кардіохірурга, професора Романа Пшибильського. Застосування цієї методики дає змогу суттєво поліпшити якість життя пацієнтів у післяопераційному періоді, пришвидшити одужання, а також зменшити фінансові витрати на лікування.**

Патологія АК трапляється у 30-35% хворих із вродженими та набутими вадами серця, а за частотою ураження ревматичним процесом АК посідає друге місце після мітрального клапана. Ізольовані «чисті» аортальні стенози (АС) трапляються в 1,5-2% випадків набутих вад клапанів серця. Проте у поєднанні з тим чи іншим ступенем аортальної недостатності АС трапляється значно частіше. У результаті цієї патології виникають значні морфологічні зміни міокарда лівого шлуночка (ЛШ). Тривалий перебіг захворювання призводить до прогресуючої гіпертрофії ЛШ і розвитку серцевої недостатності (СН).

Характерною особливістю АС є тривала відсутність клінічної симптоматики, що пов'язано з компенсацією нормального функціонування міокарда за рахунок гіпертрофованого ЛШ. Одним із перших проявів АС є задишка, яка з'являється спочатку під час фізичного навантаження, а згодом її інтенсивність поступово починає збільшуватися. Біль у ділянці серця — це друга за частотою скарга в пацієнтів з АС. Здебільшого біль схожий на типовий ангінозний напад, який виникає під час фізичного навантаження, а в тяжких випадках — і в стані спокою. Також характерними скаргами є запаморочення та синкопе. У більшості хворих спостерігаються загальна слабкість, підвищена втомлюваність, що зумовлено відсутністю адекватного наростання хвилиного об'єму крові під час фізичного навантаження.

Після тривалого періоду компенсації досить швидко розвиваються правошлуночкова та лівошлуночкова СН, і тому прогноз захворювання досить негативний. Середня тривалість життя таких хворих становить 1-1,5 року. Смерть настає, як правило, в результаті недостатності кровообігу або порушень серцевого ритму.

Основними показаннями до хірургічного лікування АС є: 1) поява одного з так званої тріади таких симптомів, як синкопе, серцева астма, ангінозні напади; 2) III-IV функціональний клас за NYHA; 3) кардіомегалія та виражені ознаки перевантаження ЛШ на електро- та ехокардіографії; 4) наявність систолічного аортального градієнта >50 мм рт. ст. при ізольованому АС або підвищення кінцево-діастолічного тиску в ЛШ >15 мм рт. ст. при значній аортальній недостатності.

Традиційно при вроджених і набутих клапанних вадах серця використовують механічне або біологічне протезування. Механічні протези за принципом функціонування бувають вентильні, пелюсткові та шарнірні.

Біологічні клапани можна розподілити на два види: трансплантати і біопротези. Залежно від походження тканини розрізняють: 1) ауто-трансплантати (біопротези), тканину яких узятю з організму того самого індивідуума; 2) ало-трансплантати (біопротези), що складаються з тканини донора того самого біологічного виду; 3) ксенотрансплантати (біопротези), які складаються з тканини донора іншого виду. Біопротезам із твердої мозкової оболонки людини властиві досить непогані гемодинамічні характеристики. Ксенотрансплантати отримують із перикарда телят 12-18-місячного віку, який одразу поміщають у 0,625% розчин глютарового альдегіду.

Одним з основних параметрів, які потрібно відкорегувати при оперативному втручанні на клапанах, — це градієнт тиску. У спокої систолічний градієнт тиску на мітральних клапанах становить  $3,2 \pm 1,1$  мм рт. ст., а на аортальних —  $10,1 \pm 5,3$  мм рт. ст. Малі розміри біопротезів (<23 мм) в аортальній позиції мають високий систолічний градієнт тиску навіть у спокої (до 50 мм рт. ст.). Враховуючи цю обставину,

заміщення АК можна виконати ксеноаортальними біопротезами у разі, якщо діаметр аортального устя >23 мм.

Крім того, існує низка ускладнень під час протезування клапанів серця, основним з яких є тромбоемболія. Її частота при використанні різних типів штучних клапанів приблизно однакова і становить 0,7-1,9 епізоду на 100 пацієнтороків під час заміни АК (D. Horstkott et al., 1982). Тому приймати антикоагулянти розпочинають із 2-ї доби після операції, і цей процес триває безперервно протягом усього життя хворих із механічними протезами (В.І. Бураковський, 1989).

Сучасна кардіохірургія активно розвивається не тільки в Європі, а й у нашій країні. Враховуючи описані вище недоліки протезування клапанів при різноманітних вадах серця, у світі набуває дедалі більшої популярності операція Озакі, розроблена професором Shigeyuki Ozaki (Японія), у процесі якої виконують протезування АК методом пластики з природних тканин пацієнта або «штучного перикарда». Уперше цю операцію було виконано у 2007 році. Особливістю методики полягає в тому, що для формування стулок АК використовують перикард пацієнта. Після подовжньої стернотомії вирізають певну частину аутоперикарда розміром 7x8 см. Після 10-хвилинної обробки в 0,6% розчині глютарового альдегіду з аутоперикарда вирізають три неостулки, виміряні спеціальним приладом. Тоді ці неостулки пришивають безперервним швом монофіламентною ниткою з формуванням структури АК (рис.).

Усі ці оперативні втручання є кардинально новими, але їхнє завдання залишається тим самим, що і в корифей світової та вітчизняної кардіохірургії декілька десятиліть тому, — рятувати людське життя.

Під час прес-конференції, яка відбулася одразу після завершення першої операції Озакі (загалом цього дня було виконано два втручання) директор ДУ «Інститут серця МОЗ України», доктор медичних наук, професор Борис Михайлович Тодуров акцентував на важливості впровадження нових методик у вітчизняній кардіохірургії.

— Наш інститут активно співпрацює та обмінюється досвідом із багатьма провідними європейськими кардіохірургічними клініками. Виконані сьогодні дві операції Озакі за участю провідного польського фахівця з реконструктивних втручань на клапанах серця, професора Романа Пшибильського — це новий крок у розвитку української кардіохірургії. Ми дуже вдячні за допомогу в опануванні найбільш важливих технічних тонкощів цієї операції, яку вже наступного тижня ми виконуватимемо самостійно.

Актуальність операції Озакі у нас пов'язана з тим, що більшість наших пацієнтів за віком старше 70 років. При цьому значну частину клапанної патології (70-80%) у цій віковій категорії становлять саме аортальні вади.

Операція Озакі є доброю альтернативою механічному та біологічному протезуванню АК.

Безумовно, це оперативне втручання має багато переваг над звичайним механічним або біологічним протезуванням. Стулки клапана при цьому формуються з власної тканини хворого (перикарда). І саме ця технічна особливість дає змогу в подальшому вилучити антикоагулянти з консервативної терапії як у ранньому, так і віддаленому післяопераційному періоді. У результаті покращується якість життя пацієнта за рахунок як створення більш фізіологічного градієнта тиску на АК, так і зменшення ризику кровотеч унаслідок прийому антикоагулянтів. Не можна не згадати і про позитивний економічний ефект, адже немає потреби витрачати кошти на механічний протез, який залежно від модифікації коштує в середньому 500-700 доларів США.

Крім того, у жінок дітородного віку з вадами АК після операції Озакі в подальшому вагітність перебігає без особливих ускладнень і вони не мають протипоказань до фізіологічних положів із боку серцево-судинної системи.

У майбутньому ми й надалі плануємо активно співпрацювати з польським Центром хвороб серця. Ця співпраця матиме не тільки практичний, а й науковий характер, адже наш спільний досвід ми плануємо представити у вигляді публікацій щодо віддалених результатів операції Озакі в наших пацієнтів. Слід зауважити, що під час цієї операції використовують спеціальні інструменти: частину нам подарували польські колеги, а частину скопіювали і виготовили досвідчені українські технічні фахівці. У зв'язку з цим тепер ми матимемо змогу самостійно виготовляти для цього оперативного втручання необхідний медичний інструментарій на одному з українських військових заводів. Це є одним із важливих кроків на шляху до розвитку вітчизняної кардіохірургії, чому ми активно сприяємо.

Нещодавно на базі нашого Інституту було створено кафедру кардіохірургії, рентгенодіагностичних та екстракорпоральних технологій НМАПО ім. П.Л. Шупика. В Інституті проходять підвищення кваліфікації й удосконалюють свої знання лікарі з різних куточків нашої країни, і ми завжди готові поділитися своїм досвідом з іншими українськими кардіохірургами.

**Завідувач відділення дорослої кардіохірургії Силезького центру хвороб серця (м. Забже, Польща), професор Роман Пшибильський** розповів про свій клінічний досвід застосування нової методики хірургічного лікування пацієнтів з аортальними вадами серця.

— Операція Озакі є відносно новою не тільки для України, а й для Європи. Нещодавно її почали активно впроваджувати в клінічну практику світової медицини. Це пов'язано насамперед із значно кращою якістю життя пацієнтів після цього оперативного втручання порівняно з хворими, яким виконували механічне чи біологічне протезування АК.

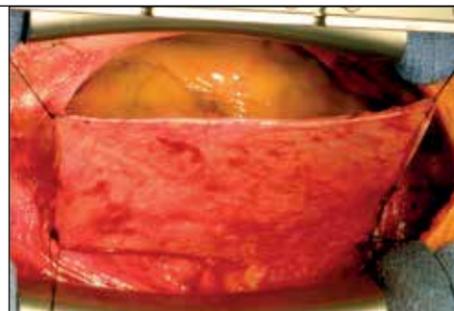
У нашому Центрі було проведено клінічне дослідження щодо оцінки виживаності пацієнтів з АС після операції Озакі та неоперованих пацієнтів із такою патологією. Доведено, що хворі після зазначеного оперативного втручання живуть значно довше і якість життя при цьому залишається високою.

Такі результати можна пояснити істотним зменшенням одного з основних факторів ризику хворих із вадами АК — прогресуючої СН. Операція Озакі дає можливість створити фізіологічний градієнт тиску на АК, що сприяє відносно швидкому (за півроку) ремодельованню гіпертрофованого міокарда і забезпеченню оптимального кровообігу життєво необхідних органів.

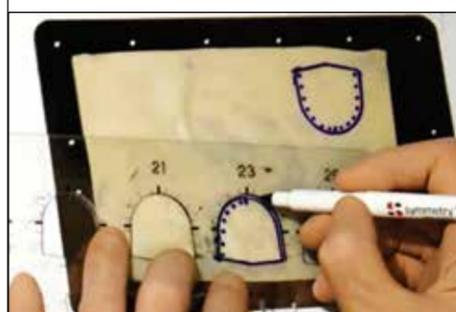
Торік цю хірургічну методику нам представив сам автор — професор Озакі. У нашій клініці ми разом виконали 4 такі операції. Слід зауважити, що ця методика є технічно набагато складнішою, ніж механічне протезування клапанів.



**Вимірювання кутових відстаней між комісурами**



**Препарування аутологічного перикарда**



**Обрізання підготовленого аутологічного перикарда відповідно до вимірних розмірів за допомогою шаблону власної розробки**



**Перевірка коаптації трьох новоутворених стулок під дією негативного тиску в лівому шлуночку**

**Рис. Операція Озакі (S. Ozaki, I. Kawase і соавт., Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 2011; 12: 550-553)**

Інститут серця, як одна з передових українських кардіохірургічних клінік, продовжує переймати міжнародний досвід щодо інноваційних втручань на серці. Лише протягом останнього року тут було виконано багато унікальних операцій. Це імплантовані механічні серця пацієнтам із дилатаційною кардіоміопатією, операція з видалення аневризми висхідної аорти (так звана операція Девіса) і згадана вище операція Озакі.

По-перше, імплантація механічного клапана зобов'язує пацієнта пожиттєво приймати антикоагулянти, що нерідко створює певні складнощі як для лікаря, так і для хворого. По-друге, не завжди можна поставити механічний клапан необхідного розміру. Зазвичай він є дещо меншим, аніж діаметр отвору АК, що створює певний градієнт тиску і в подальшому через певний період виникає декомпенсація кровообігу.



Тут необхідна своєрідна «ювелірна» точність, адже новостворені стулки клапана з перикарда пацієнта мають точно співпадати й розміщуватися на одному рівні для забезпечення належного функціонування клапана. Операція Озакі має елементи пластичної хірургії, адже надзвичайно важливо запобігти виникненню будь-якої регургітації току крові, що в подальшому може призвести до декомпенсації кровообігу й негативно позначиться на прогнозі таких хворих.

Під час прес-конференції професор Б.М. Тодуров відповів на запитання журналістів стосовно впровадження цього оперативного втручання в нинішніх українських реаліях.

**?** Скільки коштує така операція в нашій країні та скільки коштів можна заощадити завдяки впровадженню цієї методики?

– У наших умовах вартість такої операції з урахуванням усіх витрат (перебування хворого в лікарні, харчування, медикаменти, зарплата медперсоналу) становить близько 200 тис. грн. Скажімо, це приблизно вдвічі дешевше, ніж у Польщі (10 тис. євро), і в 6 разів дешевше, ніж у Німеччині (30 тис. євро).

Стосовно економії коштів, то під час використання механічного клапана ми додатково витрачаємо на його придбання від 500 до 1 тис. доларів США, а у разі використання біологічного — 3 тис. доларів США. Крім того, треба враховувати й кошти, які пацієнт може заощадити за відсутності потреби в антикоагулянтах.

**?** З якими скаргами звернулася до Вас пацієнтка, яку сьогодні було прооперовано, і як вона почувається після операції?

– Це особа 70 років із вродженою вадою серця, з кальцифікованим і атеросклеротично змінним АК. Основними скаргами, що турбували її під час звернення за медичною допомогою, були виражена задишка при мінімальному фізичному навантаженні (неможливість піднятися сходами навіть на 2-й поверх), порушення серцевого ритму, часті напади за грудинного болю і загальна слабкість.

Операція тривала дві години, нині пацієнтка перебуває у відділенні інтенсивної терапії, стан її задовільний. Ми сподіваємося, що через 10 днів зможемо її виписати під амбулаторний нагляд кардіолога.

**?** Скільки людей в Україні потребують такої операції і чи існують на сьогодні якісь складнощі для її виконання?

– Згідно з офіційними статистичними даними близько 10 тис. пацієнтів із вадами АК потребують хірургічної корекції. Єдина перешкода для виконання у нас операції Озакі — це відсутність усього необхідного інструментарію, проте найближчим часом цю проблему маємо вирішити, оскільки інструменти вже виготовляють на одному з українських підприємств.

**?** Як Ви оцінюєте прогноз у хворих після такого оперативного втручання?

– Насамперед слід орієнтуватися на вік пацієнта. Якщо це молода людина, то за умови своєчасного виконання операції прогноз абсолютно позитивний. Якщо це людина похилого віку, то завдяки такій операції термін її життя можна продовжити в середньому на 10 років, проте за умови відсутності вираженої супутньої патології. Зрозуміло, що більшість наших пацієнтів здебільшого є коморбідними, і тому прогноз у кожного індивідуальний.

Термін 10 років — це мінімальний термін функціонування клапана, і згодом його треба буде міняти. Враховуючи темпи розвитку науково-технічного процесу, гадаю, що найближчим часом з'являться нові методики, які сприятимуть подальшому вдосконаленню хірургічних способів лікування ССЗ, які на сьогодні є новими для нас. Наприклад, уже існує ендоваскулярна методика заміни клапанів, проте вона має певні недоліки (неможливість видалити старий клапан та його кальцифіковані ділянки). Я переконаний, що все це питання часу. Через декілька років після операції Озакі ми зможемо виконати ендоваскулярну заміну старого клапана на новий, який функціонуватиме 30-40 років, адже майбутнє — за міні-інвазивною хірургією.

Редакція газети завжди уважно стежить за всіма подіями, що відбуваються в Інституті серця, адже кожне нове досягнення колективу закладу — це новий шанс і нова надія для багатьох українських пацієнтів, для яких стають більш доступними сучасні методики лікування тяжких ССЗ. Бажаємо колективу Інституту серця нових успіхів на цьому складному шляху!

Підготувала Людмила Оницьук



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

Здоров'я України

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

**35272**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

**89326**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ДАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

**37632**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,  
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

**37635**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

**37639**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

**37633**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

**37634**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПЕДІАТРІЯ»

**37638**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

**37631**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«УРОЛОГІЯ, НЕФРОЛОГІЯ, АНДРОЛОГІЯ»

**86683**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

**49561**

НАШ САЙТ:

**www.health-ua.com**

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

У середньому  
понад 8000  
відвідувань  
на день

# Выбор тактики ведения пациента с фибрилляцией предсердий. На все ли вопросы найдется однозначный ответ?

На XVII Национальном конгрессе кардиологов Украины (21-23 сентября, г. Киев) самыми посещаемыми были интерактивные сессии с разбором клинических случаев, которые модерировали ведущие специалисты. Особенно полезны они для решения спорных вопросов, на которые современные экспертные рекомендации не дают однозначных ответов, или когда необходимо выбирать из двух и более альтернативных стратегий.

Ведущий научный сотрудник отдела реанимации и интенсивной терапии, доктор медицинских наук Олег Игоревич Иркин и старший научный сотрудник отдела нарушений ритма и проводимости сердца, кандидат медицинских наук Елена Николаевна Романова (ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины) провели мастер-класс по лечению пациента с впервые диагностированной фибрилляцией предсердий (ФП).

## Клинический случай представила Е.Н. Романова.

Пациент Б., 43 года. Обратился на поликлинический прием с жалобами на сердцебиение, одышку при физических нагрузках в спортзале, сухой кашель в ночное время. Ранее пациент отмечал периоды повышения артериального давления (АД), но цифры не запоминал и не лечился. Рост – 174 см, вес – 93 кг (индекс массы тела – 30,7 кг/м<sup>2</sup>). Курит в течение 30 лет до 1 пачки сигарет в день. Алкоголь употребляет умеренно. У родителей артериальная гипертензия (АГ), мать перенесла инсульт в возрасте 60 лет.

При осмотре пульс не ритмичный, с частотой 80-100 уд/мин. АД – 185/110 мм рт. ст. Тоны сердца звучные, аритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое – 130-150 уд/мин. В легких хрипы не выслушиваются, печень не увеличена, отеков нет. На электрокардиограмме (ЭКГ) зарегистрирована ФП.

## Какими должны быть действия врача в такой ситуации?

1. Вызвать «скорую помощь».
2. Назначить лечение под амбулаторным наблюдением.
3. Оформить плановую госпитализацию.

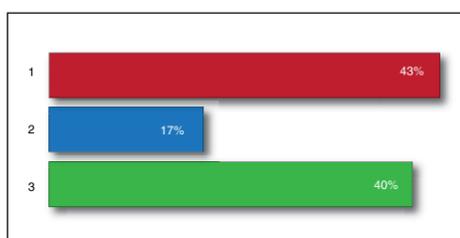


Рис. 1. Результаты интерактивного голосования

В данном случае госпитализация для обследования и выбора тактики ведения ФП является правильным вариантом.

О.И. Иркин прокомментировал стационарный этап оказания помощи.

Пациент был госпитализирован, и в первую очередь ему была выполнена эхокардиография (ЭхоКГ) для оценки наличия и выраженности патологии сердца. Выявлены сниженная фракция выброса

левого желудочка – ФВ ЛЖ (42%), гипертрофия ЛЖ (толщина задней стенки – 1,39 см), регургитация на митральном и трикуспидальном клапанах.

Анализ крови без отклонений от нормы, кроме незначительного повышения уровня мочевины (473 мкмоль/л). Глюкоза – 5,1 ммоль/л; общий холестерин – 4,5 ммоль/л; холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – 2,59 ммоль/л; триглицериды – 1,1 ммоль/л. По уровню креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации функция почек не нарушена.

С учетом молодого возраста и впервые диагностированного эпизода ФП пациент Б. является перспективным кандидатом на восстановление синусового ритма. Возникает вопрос: какой способ выбрать – фармакологическую или электрическую кардиоверсию? В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) по ведению пациентов с ФП (2016) подчеркивается, что в принятии решения должен учитываться выбор пациента. Фармакологическая кардиоверсия пропранололом или амиодароном эффективна при раннем применении (недавнем начале эпизода ФП). Она дешевле и не требует седации пациента. В то же

время электрическая кардиоверсия (ЭКВ) считается более эффективной (частота успешного восстановления синусового ритма – до 90%) и безопасной в условиях стационара.

Украинское исследование, в котором изучались действия бригад экстренной медицинской помощи при пароксизме ФП, показало, что в большинстве случаев (116 из 164) для фармакологической кардиоверсии использовался амиодарон (А.В. Вернигора, В.А. Несукай и соавт., 2015). Эта тактика является оправданной, так как амиодарон безопаснее по сравнению с другими антиаритмическими препаратами (ААП), применяемыми на догоспитальном этапе, например прокаинамидом.

В данном случае также была выбрана кардиоверсия амиодароном. Первую дозу (300 мг) ввели внутривенно капельно на 5% растворе глюкозы. Затем назначен амиодарон (Кордарон®) внутрь по 200 мг 3 раза в сутки. Перед кардиоверсией в соответствии с современными рекомендациями пациенту была назначена антикоагулянтная терапия для профилактики кардиоэмболических осложнений (инъекции эноксапарина с переходом на пероральный антикоагулянт – ПАК). Алгоритм ведения



Рис. 2. Алгоритм ведения пациентов с ФП при кардиоверсии

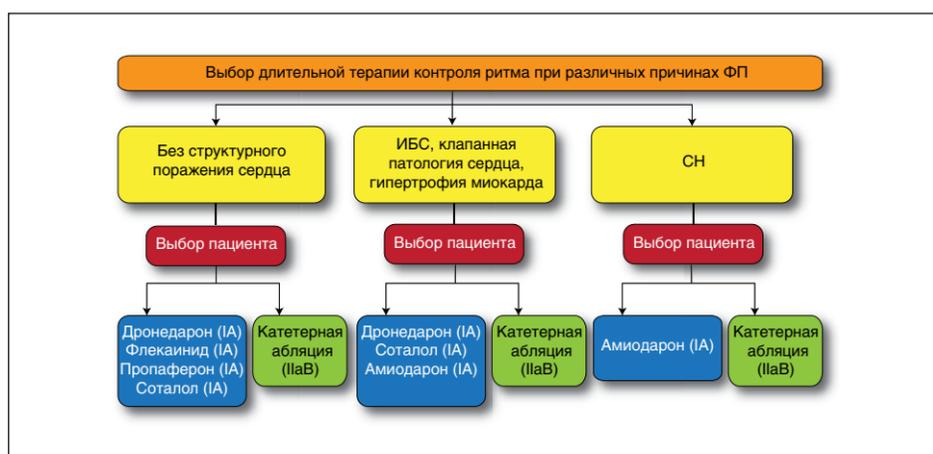


Рис. 3. Рекомендации ЕОК (2016) по выбору стратегии контроля ритма после кардиоверсии



Е.Н. Романова



О.И. Иркин

пациентов с ФП при кардиоверсии учитывает анамнез антикоагулянтной терапии и длительность эпизода ФП (рис. 2).

С целью выполнения протокола раннего восстановления ритма сердца пациенту проведена чрезпищеводная ЭхоКГ. В результате терапии амиодароном ЧСС снизилась со 140-160 до 90 уд/мин, но восстановление синусового ритма не произошло. Вероятно, это связано с большой давностью эпизода ФП, которая остается неизвестной. После соответствующей подготовки пациенту была успешно выполнена ЭКВ.

В алгоритме выбора способов дальнейшего контроля ритма эксперты ЕОК предлагают альтернативные стратегии – антиаритмическую терапию или катетерную абляцию (рис. 3). Наличие структурной патологии сердца ограничивает выбор ААП.

В данном случае при выборе дальнейшей терапии, направленной на удержание ритма, ориентировались на данные о том, что краткосрочная терапия ААП после кардиоверсии и/или процедуры абляции (в течение 4 нед) на 80% снижает риск рецидива ФП и не приводит к развитию побочных эффектов. В результате пациенту была назначена поддерживающая терапия амиодароном (Кордарон®) в дозе 200 мг 1 раз в сутки сроком на 4 нед, с последующим пересмотром. Прием ПАК также продлен до 4 нед согласно алгоритму ЕОК (рис. 2).

У пациента Б. диагностирована АГ с гипертрофией ЛЖ. Из-за высокой распространенности в популяции именно АГ является самой частой причиной развития ФП. В связи с этим аудитории был задан вопрос.

## Какие препараты предпочтительны для коррекции АГ в данном случае?

1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА).
2. Антагонисты кальция.
3. Бета-адреноблокаторы (БАБ).
4. Диуретики.
5. Альфа-адреноблокаторы.

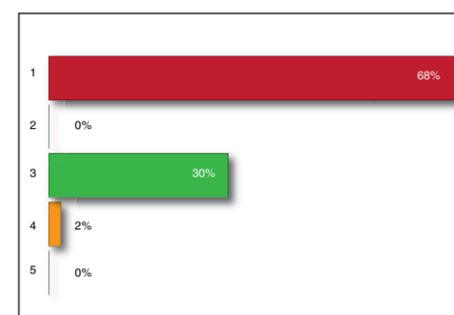


Рис. 4. Результаты интерактивного голосования

Большинство врачей дали правильные ответы. Согласно современным рекомендациям препаратами выбора для пациентов с АГ и ФП являются БАБ и блокаторы ренин-ангиотензиновой системы. ИАПФ и БРА, помимо гипотензивного действия, оказывают непрямо влияние на патогенез ФП посредством замедления процессов ремоделирования сердца, а БАБ могут применяться для контроля ЧСС. Этот выбор также соответствует последним европейским рекомендациям по лечению АГ (ESH/ESC, 2013): назначать ИАПФ или БРА для профилактики новых эпизодов ФП у пациентов с АГ и гипертрофией ЛЖ.

Поскольку пациент Б. соответствует критериям диагностики метаболического синдрома, возникает вопрос, показана ли ему гиполипидемическая терапия. Мнения врачей в аудитории разделились: большинство считает, что статины показаны (65%); 6% – что не показаны, остальные считают, что для решения этого вопроса пациента нужно дообследовать (29%).

#### Комментарий О.И. Иркина.

С одной стороны, есть данные о том, что терапия статинами предотвращает рецидивы ФП после кардиоверсии. С другой стороны, уровень холестерина ЛПНП у пациента Б. ниже целевого, который согласно рекомендациям по лечению АГ составляет <3,0 ммоль/л. В соответствии с европейскими рекомендациями по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний терапия статинами также не показана, так как у нашего пациента, несмотря на то что он курильщик и имеет АГ, низкий общий кардиоваскулярный риск, оцененный по шкале SCORE. Следовательно, для оценки целесообразности гиполипидемической терапии пациенту действительно показано дообследование, направленное на выявление возможного атеросклеротического поражения сосудов. С этой целью назначаются нагрузочные тесты, ультразвукография сосудов, а также проводится повторный лабораторный контроль липидного профиля. В течение года по результатам повторных анализов и обследований можно более уверенно определиться, нужно ли пациенту назначить статино-терапию.

Таким образом, пациента Б. выписали после успешной кардиоверсии и стационарного подбора терапии с такими назначениями: ИАПФ, амиодарон 200 мг 3 раза в сутки первые 10 дней, далее по 200 мг 1 раз в сутки, БАБ и ПАК. Повторный осмотр назначен через месяц для определения дальнейшей тактики антиаритмической терапии и потребности в антикоагулянтной терапии.

#### Дальнейшую тактику ведения пациента на амбулаторном этапе комментирует Е.Н. Романова.

Через месяц пациенту снова были выполнены ЭКГ и ЭхоКГ. Кроме того, проведены нагрузочное тестирование, холтеровский мониторинг ЭКГ и ультразвукография сосудов. Синусовый ритм сохраняется. На ЭхоКГ гипертрофия ЛЖ без изменений, но ФВ ЛЖ возросла с 42 до 50%. Следовательно, низкая ФВ была обусловлена тахикардией в результате длительного эпизода ФП.

Первое, что необходимо уточнить, – это показания к продолжению антикоагулянтной терапии для профилактики кардиоэмболического инсульта. Исходная оценка по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc у пациента Б. составляла 2 балла

(АГ + признаки сердечной недостаточности – СН). А при повторном обследовании через месяц ФВ практически восстановилась, поэтому оценка по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc теперь составляет 1 балл. Согласно рекомендациям ЕОК по ведению пациентов с ФП назначение пероральной антикоагулянтной терапии при оценке в 1 балл можно рассмотреть, но это не жесткая рекомендация (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности В).

Во время выполнения тредмил-теста на 2-3-й ступени на ЭКГ регистрировались суправентрикулярные экстрасистолы и короткие пробежки суправентрикулярной тахикардии. При суточном мониторинговании ЭКГ выявлены пароксизмы ФП. В связи с этим целесообразно продолжать антиаритмическую терапию для контроля ритма.

Повторно обратившись к алгоритму выбора стратегии длительного контроля ритма при ФП (рис. 3), оцениваем варианты, исходя из выраженности структурной патологии сердца. У пациента нет ишемической болезни сердца (ИБС) и СН, но сохраняется выраженная гипертрофия ЛЖ (толщина стенки – 1,4 см) на фоне АГ. В этом случае выбор ААП более широкий: амиодарон, дронедарон или соталол. Альтернативой может быть катетерная абляция ФП, но сила рекомендации меньше, чем для антиаритмической терапии. У пациента Б. с учетом успешного опыта и хорошей переносимости принято решение продолжить прием амиодарона. В дальнейшем, при недостаточной эффективности пациенту могут быть предложены альтернативные варианты – катетерная абляция или комбинированная стратегия (ААП + катетерная абляция или хирургическое лечение ФП).

Последние вопросы, которые возникают после выбора тактики лечения: какой промежуток времени следует считать достаточным для определения эффективности антиаритмической терапии и возможности ее отмены и какой метод контроля эффективности использовать у асимптомных (как в данном случае) пациентов?

Оптимальным методом является амбулаторный мониторинг ЭКГ, а сроки мониторинга зависят от назначенного ААП. Амиодарон медленно выводится из организма, продолжая действовать до 28 дней после приема последней дозы. Поэтому оценить нативный сердечный ритм в ближайшие недели после отмены невозможно. Если же применяются ААП короткого действия (пропафенон, этазинин), то, как правило, достаточно 2 нед, чтобы определить, обходится ли пациент без препарата. Для нашего пациента, который не чувствует пароксизмов аритмии, выходом может стать применение имплантируемого регистратора для длительного мониторингования ЭКГ.

Таким образом, ведение пациентов с ФП требует преемственности между стационарным и амбулаторным этапами оказания помощи, а также персонализации рекомендаций и стандартов. Не все вопросы относительно прогноза и терапии можно решить в сроки госпитализации. Показания к антикоагулянтной, антиаритмической и гиполипидемической терапии необходимо со временем переоценивать. Вместе с тем коррекция образа жизни, борьба с модифицируемыми факторами риска и адекватный контроль АГ являются базовыми составляющими комплексной терапии.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



## 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. Феценко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізичної та 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	<b>Ігор Іванченко</b>	Свідоцтво КВ №14877-3848Р від 15.01.2009 р. Перелік індекс 37639
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	<b>Людмила Жданова</b>	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	<b>Тетяна Черкасова</b>	За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР	<b>Наталія Очеретяна</b>	Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	<b>Дмитро Молчанов</b>	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР/КОРЕКТОР	<b>Анастасія Божко</b>	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР	<b>Інна Мартиненко</b>	<b>Адреса для листів:</b> вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
ДИЗАЙНЕРИ	<b>Юлія Кубай</b> <b>Ірина Лесько</b> <b>Наталія Дехтяр</b>	<b>Контактні телефони:</b> Редакція.....521-86-98, 521-86-97 Відділ маркетингу.....521-86-91, 521-86-86 Відділ передплати та розповсюдження.....364-40-28
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	<b>Наталія Семенова</b>	Газету віддруковано у типографії «Юнівест-Принт», м. Київ, вул. Дмитрівська, 44-б.
ПРОВІДНИ МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	<b>Юлія Башкірова</b> <b>Інна Головка</b>	Підписано до друку 20.12.2016 р. Замовлення № ..... Наклад 15 000 прим.
МЕНЕДЖЕРИ	<b>Зоя Маймескул</b> <b>Мирoslava Табачук</b>	
АСИСТЕНТИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	<b>Ганна Дребот</b> <b>Леся Іванченко</b>	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	<b>Івалін Крайчев</b>	
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	<b>Сергій Бадеха</b>	

**В.І. Паньків, д. мед. н., професор, заслужений лікар України, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ**

# Ризик серцево-судинних ускладнень за початкових порушень вуглеводного обміну

**Останніми роками у пошуках ефективних заходів профілактики та виявлення ранніх маркерів цукрового діабету (ЦД) 2 типу спостерігається посилення інтересу до ранніх порушень вуглеводного обміну та можливостей їх медикаментозної корекції. За даними проспективних досліджень, щорічна конверсія порушення толерантності до глюкози (ПТГ) у ЦД становить 4-8% [1]. З іншого боку, за даними дослідження DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe), ПТГ є незалежним чинником ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) [2]. Тому своєчасне виявлення та корекція ПТГ дають можливість знизити ризик розвитку ССЗ і розглядаються як надійна платформа для первинної профілактики ЦД.**



В.І. Паньків

## Вступ

ЦД належить до епідемії ХХІ століття, а частка макросудинних ускладнень (насамперед інфаркту міокарда) у структурі смертності сягає 65%. ЦД 2 типу – одна з основних проблем сучасної охорони здоров'я. Це пояснюється його високою поширеністю, тяжкістю ускладнень, що призводять до ранньої інвалідизації і смертності, а також високою вартістю засобів діагностики та лікування, необхідних хворим упродовж усього життя. Соціальна значущість ЦД 2 типу полягає у високому ризику розвитку тяжких хронічних мікро- і макросудинних ускладнень. Оскільки час від виникнення ЦД 2 типу до його виявлення може становити 5-10 років, то вже на момент встановлення діагнозу близько 50% хворих мають ті або інші діабетичні ускладнення. Ризик розвитку гострого порушення мозкового кровообігу серед хворих на ЦД у 3,8 раза вищий, ніж у популяції загалом, хронічної ниркової недостатності – у 15-20 разів, сліпоти – у 10-20 разів. Наявність тяжких ускладнень зумовлює високу смертність хворих на ЦД, яка в 2-4 рази перевищує смертність у популяції.

Опубліковано результати міжнародних клінічних досліджень, які підтверджують, що ранні порушення вуглеводного обміну є незалежним чинником ризику розвитку ССЗ. У зв'язку з цим обговорюються можливості профілактики й лікування ранніх порушень вуглеводного обміну. Доведено, що успішна первинна профілактика ЦД 2 типу на етапі ранніх порушень вуглеводного обміну може сприяти зниженню частоти розвитку серцево-судинних ускладнень. Однак не лише тяжкість медичних наслідків ЦД ставить цю хворобу в ранг пріоритетів для різних систем охорони здоров'я. За економічними підрахунками, проведеними в США, вартість лікування одного хворого на ЦД 2 типу тривалістю понад 10 років становить на рік: без ускладнень – 10 тис. доларів США, за наявності макроангіопатій – 25 тис. доларів США, за наявності мікро- і макроангіопатій – 40 тис. доларів США. Отже, запобігання розвитку ЦД 2 типу і його ускладнень дасть змогу не лише збільшити чисельність здорового працездатного населення, а й заощадити близько 30 тис. доларів США на одного хворого на рік. Отже, економічну ефективність від профілактики ЦД 2 типу важко переоцінити.

Однією із причин підвищеного кардіоваскулярного ризику при ЦД 2 типу вважають хронічну гіперглікемію. Сучасна епідемія ЦД 2 типу є лише верхівкою айсберга, яку найчастіше звикли бачити ендокринолози. Розвитку ЦД 2 типу передують приховані від уваги практичних лікарів порушення вуглеводного обміну – погранична гіперглікемія натще і ПТГ. У зв'язку з цим останніми роками широко обговорюють питання одночасної первинної профілактики ЦД 2 типу й асоційованих ССЗ.

## Визначення ранніх порушень вуглеводного обміну

Згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) до ранніх порушень вуглеводного обміну належать:

- ПТГ;
- порушена глікемія натще (ПГН);
- поєднання ПТГ і ПГН.

У літературі ранні порушення вуглеводного обміну об'єднують загальним терміном «предіабет». За даними епідеміологічних досліджень, у західних країнах у 8-14% дорослого населення фіксують ПТГ, у 4-7% – ПГН, а поєднання цих порушень виявляють у 3-4%. На підставі метааналізу популяційних досліджень встановлено, що в усьому світі понад 600 млн людей страждають ПТГ. Таким чином, серед дорослого населення кількість осіб із предіабетом, зокрема з ПТГ, майже вдвічі більша, ніж хворих на ЦД 2 типу, і, за прогнозом, у найближчі 20 років ця тенденція буде збережена.

Крім того, численні дослідження підтверджують, що ПТГ є незалежним чинником ризику розвитку ССЗ. Наочним прикладом є дані, отримані в дослідженні DECODE (тривалість 7 років). Згідно з результатами дослідження в осіб із ПТГ постпрандіальна глікемія пов'язана зі збільшенням ризику смерті, зумовленої ССЗ, в 1,32 раза порівняно з особами, у яких рівень глюкози в крові був у межах норми. В осіб із ПГН ризик також збільшується в 1,14 раза.

Водночас серед пацієнтів із ССЗ зростає кількість осіб з різними порушеннями вуглеводного обміну. Так, у багаточисельному дослідженні EuroHeart (Euro Heart Survey on diabetes and the heart) за участю 110 центрів з 25 європейських країн показано, що більше ніж у третини хворих, госпіталізованих із гострим коронарним синдромом без вказівки на ЦД в анамнезі, виявлено ПТГ і у 22% ЦД.

На думку провідних експертів, своєчасне виявлення проміжної стадії порушення вуглеводного обміну дає змогу прогнозувати ризик розвитку ЦД і може стати надійною платформою для його профілактики. Цей висновок знайшов своє підтвердження в Рекомендаціях з лікування цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань, згідно з якими контроль рівня глюкози в крові навіть у хворих із предіабетом є важливим заходом профілактики порушень, розвиток яких сприяє раптовій серцево-судинній смерті.

Встановлено, що поширеність ЦД і ПТГ, діагностованих на підставі постпрандіальної гіперглікемії, у жінок вища, ніж у чоловіків. Проте частота ЦД 2 типу й гіперглікемії натще у чоловіків вища, ніж у жінок. При цьому частота розвитку ЦД у пацієнтів із ПТГ і ПГН приблизно однакова. Оскільки ПТГ – більш поширений стан у популяціях, ніж ПГН, то із цим станом пов'язана більша кількість нових випадків ЦД 2 типу.

Використання антигіперглікемічних препаратів у осіб із предіабетом сприяє зниженню частоти виникнення не лише

ЦД 2 типу, а й сумарного показника серцево-судинних подій. Виявлення хворих із ранніми порушеннями вуглеводного обміну та проведення профілактичних втручань мають велике медичне й соціальне значення. Саме за правильної організації скринінгу в групах пацієнтів, у яких висока вірогідність виявлення порушень вуглеводного обміну, успішна первинна профілактика ЦД 2 типу на етапі предіабету може сприяти значному зниженню як макро-, так і мікросудинних ускладнень.

## Профілактичні заходи для корекції ранніх порушень вуглеводного обміну

Ранні порушення вуглеводного обміну можна виявити у людей із певними порушеннями за наявності біологічних і поведінкових чинників ризику. До них належать особи, які провадять малорухомий спосіб життя, з ожирінням (зокрема абдомінальним), обтяженою спадковістю щодо ЦД, із порушеннями ліпідного обміну (гіпертригліцеридемія, низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності), жировою дистрофією печінки, синдромом полікістозних яєчників, еректильною дисфункцією, клінічними проявами атеросклерозу (ішемічна хвороба серця (ІХС), переміжна кульгавість), рецидивуючими інфекціями шкіри. Відомо, що з приводу артеріальної гіпертензії (АГ) хворі часто звертаються до установ первинної ланки охорони здоров'я. За даними британських учених, у 39% пацієнтів із АГ нормальна толерантність до глюкози, однак у 10% виявляють ПГН, у 22% – ПТГ. Кількість осіб з уперше виявленим ЦД 2 типу вдвічі більша, ніж з діагностованим ЦД 2 типу. За даними проведених нами досліджень, частота ПТГ у хворих на АГ становить 24%, ПГН – 11%, ЦД 2 типу – 16%. Частота ПТГ в осіб з ІХС досягає 36%, ПГН – 9%, ЦД 2 типу – 21%.

Виявлення та лікування ранніх порушень вуглеводного обміну має бути комплексним і відбуватися за такими етапами: діагностика, немедикаментозна корекція і подальша терапія. Діагностика ранніх порушень вуглеводного обміну охоплює три основних підходи: вимірювання глікемії з метою виявлення порушень гомеостазу глюкози; використання демографічних і клінічних характеристик та лабораторних показників для оцінки ймовірності розвитку ЦД 2 типу; застосування опитувальників для аналізу наявності й вираженості етіологічних чинників ЦД 2 типу.

Використання різних стратегій дає змогу підвищити чутливість шляхом специфічності й навпаки. Хибний діагноз може виявитися проблемою тільки у разі використання першого підходу, який дозволяє у кращому разі виявити недіагностований ЦД, тоді як дві інші стратегії припускають оцінку ризику, а їх результати є основою для модифікації способу життя. Застосування останніх двох підходів може слугувати первинними витратно-ефективними методами на амбулаторному етапі й дозволять ідентифікувати пацієнтів

із передбачуваними метаболічними порушеннями (ожиріння, АГ, обтяжений спадковий анамнез по ЦД 2 типу), виявити пацієнтів групи високого ризику ЦД 2 типу, визначити групи пацієнтів ССЗ, виділити пацієнтів, яким показано проведення глюкозотолерантного тесту (ГТТ).

Для скринінгу пацієнтів із високим ризиком розвитку ЦД використовують шкалу прогнозування ЦД 2 типу (The Finnish Diabetes Risk Score, FINDRISC), створену на підставі Фінського проспективного дослідження. Застосування шкали прогнозування в установах первинної ланки охорони здоров'я дасть змогу передбачити 10-річний ризик розвитку ЦД 2 типу з точністю до 85% і може стати важливим компонентом первинної профілактики ЦД 2 типу. Для визначення ступеня ризику розвитку ЦД необхідно відповісти на запитання, пов'язані з антропометричними даними, сімейним анамнезом, рівнем артеріального тиску (АТ), особливостями харчування і способу життя.

Найпростішим методом діагностики порушень вуглеводного обміну є вимірювання рівня глюкози натще в капілярній крові. При цьому показники глюкози крові натще та глікований гемоглобін (HbA1c), який є інтегральним показником глікемії за останні 2-3 місяці, не дозволяють оцінити коливання глікемії після їди або навантаження глюкозою. Визначити індивідуальну толерантність до глюкози неможливо без проведення проби з пероральним навантаженням 75 г глюкози. У зв'язку з цим в загальній популяції доцільно розпочинати скринінг з оцінки ризику й проводити ГТТ у пацієнтів, які належать до групи високого ризику.

За рекомендацією ВООЗ, ГТТ виконують у такому порядку. Після забору крові на аналіз рівня глюкози натще пацієнт приймає перорально 75 г глюкози, розчинених у 100-150 мл води впродовж не більш як п'яти хвилин. У здорових осіб через 15-20 хв після прийому глюкози спостерігається збільшення концентрації глюкози в крові, яке досягає свого максимуму до першої години (між 30 і 60 хв). Після цього розпочинається зменшення рівня глюкози, яке до другої години спостереження (120 хв) або знижується до початкової цифри (рівня натще), або нерізно падає нижче початкового рівня. До третьої години рівень глюкози в крові відновлюється до початкового. Перший підйом рівня глюкози після навантаження вказує на силу рефлекторного подразнення симпатичних нервів, що виникає під час потрапляння глюкози у травний канал. Подальше збільшення концентрації глюкози у крові пов'язане зі швидкістю всмоктування вуглеводів і функціональним станом печінки. Низхідна гілка кривої відображає продукцію інсуліну і залежить від функціонального стану парасимпатичної нервової системи та функції підшлункової залози. Цей відрізок кривої має назву гіпоглікемічної фази. Остання точка на глікемічній кривій, що визначається

через 2,5-3 години, а у випадках ПТГ – і через 3,5-4 години, вказує на стан системи утилізації глюкози. В нормі вона має дорівнювати або бути нижчою на 10-15% величин глікемії натще.

### Немедикаментозна корекція ранніх порушень вуглеводного обміну

Методи корекції ранніх порушень вуглеводного обміну містять модифікацію способу життя і застосування антигіперглікемічних препаратів. У клінічних дослідженнях показано, що зміна способу життя, включаючи збільшення фізичного навантаження і корекцію дієти, істотно знижує ризик розвитку ЦД у пацієнтів із предіабетом. Так, у фінському проспективному дослідженні DPS (The Finnish Diabetes Prevention Study) за участю 522 пацієнтів середнього віку з надмірною вагою і ПТГ зниження маси тіла на 5%, обмеження жиру в добової раціоні (<30% від добової енергетичної цінності їжі), обмеження насичених жирів (<10% від добової енергетичної цінності їжі), збільшення споживання продуктів, які містять велику кількість харчових волокон (15 г на кожні 1000 ккал) і фізична активність (не менше 30 хв на день) привели до зменшення ризику розвитку ЦД 2 типу на 58%.

У китайському дослідженні за участю 577 пацієнтів із ПТГ також показано ефективність зміни способу життя в первинній профілактиці ЦД 2 типу. Початково пацієнти були рандомізовані на 4 групи: тільки фізичні навантаження, тільки дієта, дієта з фізичними навантаженнями і контрольна група. Кумулятивна частота розвитку ЦД 2 типу впродовж шести років у перших трьох групах була значно нижча, ніж у контрольній групі (41,1; 43,8; 46,0 і 67,7% відповідно).

Таким чином, пацієнтам із предіабетом доцільно рекомендувати поєднану програму дієтотерапії та фізичних навантажень.

Дієта має ґрунтуватися на декількох принципах, а саме:

1. Правильний розподіл порцій спожитої їжі протягом доби.
2. Збільшення кількості білків у раціоні, у тому числі рослинних.
3. Зниження енергетичної цінності їжі до 1500 ккал/добу.
4. Зменшення вживання вуглеводів на тлі збільшення споживання харчових волокон (до 30 г/добу).
5. Обмеження споживання жирів до 30-35% від загальної добової енергетичної цінності їжі.

Рівень фізичного навантаження можна оцінити за допомогою простих опитувальників і крокомірів. Особам без клінічних проявів атеросклерозу рекомендується будь-який вид фізичної активності, включаючи заняття спортом; фізична активація можлива і в повсякденному житті, наприклад, ходьба сходами пішки замість використання ліфта. Найдоступніший вид аеробних фізичних вправ – енергійна ходьба. Пацієнтам із предіабетом слід призначати фізичні вправи по 30-60 хв 5 днів на тиждень із навантаженням, яке визначається за частотою серцевих скорочень (ЧСС) і дорівнює 65-70% від максимального навантаження для цього віку. Максимальну величину ЧСС можна розрахувати за формулою:  $220 - \text{вік}$  (у роках). Пацієнтам з ІХС фізичний режим підбирають індивідуально з урахуванням результатів тесту навантаження.

У клінічній практиці програма зміни способу життя зазвичай сприймається як доволі важке до виконання завдання у зв'язку з низькою схильністю і лише у 30% осіб із ПТГ може вважатися успішним методом лікування. Це зумовлює необхідність застосування медикаментозної терапії у більшості осіб із ПТГ.

### Медикаментозна корекція ранніх порушень вуглеводного обміну

За рекомендаціями Європейського товариства кардіологів і Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (ESC/EASD, 2007), для лікування осіб із ПТГ у разі неефективності зміни способу життя слід застосовувати антигіперглікемічні препарати. Така тактика

здатна знизити ризик розвитку не лише ЦД, але й ССЗ та їх ускладнень.

На сьогодні загальноприйнятими розглядають такі стратегії медикаментозної корекції предіабету, як корекція інсулінорезистентності (ІР), гіперглікемії натще і постпрандіальної гіперглікемії. З цією метою застосовують дві групи антигіперглікемічних препаратів: бігуаніди та інгібітори альфа-глюкозидази. Перевага застосування антигіперглікемічних препаратів полягає в тому, що вони не впливають на роботу бета-клітин підшлункової залози, тому ризик виникнення гіпоглікемії мінімальний.

Метформін – єдиний представник бігуанідів, який показаний для корекції ранніх порушень вуглеводного обміну. Механізм його дії полягає в наступному:

– підвищення чутливості периферичних тканин до інсуліну. Це зумовлено потенціюючим впливом препарату на рецепторні й пострецепторні ланки передачі інсуліну всередину клітини;

– посилення синтезу глікогену й зниження підвищеної продукції глюкози за рахунок гальмування глюконеогенезу, зменшення окислення вільних жирних кислот і ліпідів. Це пов'язано з підвищенням чутливості гепатоцитів до інсуліну й пригніченням ключових ферментів глюконеогенезу (піруваткарбоксілази і фосфоенпіруваткарбоксікінази);

– уповільнення всмоктування глюкози в кишечнику й підвищення її утилізації його клітинами, завдяки чому відбувається згладжування гіперглікемічних піків після їди.

Ефективність застосування метформіну у хворих без ЦД, але з наявністю ІР продемонстровано в дослідженні DPP (Diabetes Prevention Program), яке є найбільшим клінічним дослідженням, присвяченим первинній профілактиці ЦД. У ньому показано, що застосування метформіну в пацієнтів із ПТГ у дозі 1700 мг/добу на 31% знижувало ризик розвитку ЦД 2 типу, а інтенсивна зміна способу життя – на 58%. Крім того, на тлі прийому метформіну не виявлено збільшення маси тіла, а навпаки, спостерігалася тенденція до її зниження. Найефективніше метформін знижував ризик розвитку ЦД 2 типу в осіб молодше 45 років, а також в осіб із вираженим ожирінням (індекс маси тіла понад 35 кг/м<sup>2</sup>). У цих групах ризик розвитку ЦД 2 типу знижувався на 44-53% навіть без зміни звичного способу життя.

В опублікованих результатах трьох проспективних досліджень (BIGPRO 1, BIGPRO 1.2 і DPS) підтверджено ефективність метформіну в пацієнтів із ПТГ і в групах хворих з абдомінальним ожирінням, АГ, гіпертригліцеридемією. Наявність додаткових позитивних метаболічних ефектів (зниження маси тіла, поліпшення ліпідного складу крові, зниження АТ) дає підстави для застосування метформіну в осіб із метаболічним синдромом. Китайське дослідження також показало високу ефективність метформіну (250 мг 3 рази на добу впродовж трьох років) у профілактиці ЦД 2 типу. Так, через 3 роки ризик розвитку ЦД 2 типу в осіб, які отримували метформін, знизився на 77%. Отже, з точки зору доказової медицини щодо впливу на ІР та гіперглікемію виявився ефективним метформін у дозі 1700 мг/добу.

Інгібітори альфа-глюкозидази мають принципово інший механізм дії, який полягає у безпосередньому стабільному зниженні рівня постпрандіальної глікемії. До інгібіторів альфа-глюкозидази як однієї з груп пероральних цукрознижувальних препаратів належать засоби, які конкурентно інгібують ферменти шлунково-кишкового тракту, що беруть участь у розщепленні та всмоктуванні вуглеводів. У світі цей клас препаратів представлений акарбозою, міглітолом і воглібозом. Принцип дії інгібіторів альфа-глюкозидази ґрунтується на конкурентному інгібуванні ферментів та уповільненні вивільнення глюкози зі складних вуглеводів, що приводить до зменшення постпрандіальної гіперглікемії. Тому зменшення постпрандіальної гіперглікемії за допомогою цих препаратів сприяє

зниженню рівня оксидативного стресу та маркерів запалення у хворих на ЦД.

Японські дослідники вивчали ефективність воглібозу з метою профілактики ЦД 2 типу в 1780 осіб із ПТГ у багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні. Його учасників було поділено на групи прийому воглібозу (n=897) у дозі 0,2 мг 3 рази на добу або плацебо (n=883). Лікування тривало аж до розвитку ЦД 2 типу (первинна кінцева точка), або нормоглікемії (вторинна кінцева точка), або принаймні 3 роки. Встановлено, що особи з ПТГ, які отримували воглібоз, мали низький ризик прогресування до ЦД 2 типу порівняно з пацієнтами з групи плацебо. Набагато більше пацієнтів із групи воглібозу, ніж з групи плацебо, досягнули стану нормоглікемії (599 із 897 проти 454 із 881; p<0,0001). Із групи воглібозу 810 (90%) із 897 осіб відзначали побічні ефекти порівняно з 750 (85%) із 881 у групі плацебо. Автори дійшли висновку, що призначення воглібозу на додаток до модифікації способу життя дає змогу зменшити ризик розвитку ЦД 2 типу в осіб із ПТГ.

Призначення інгібіторів альфа-глюкозидази запобігає ранній гіперглікемії і зменшує токсичну дію глюкози на бета-клітини підшлункової залози. Це приводить до зниження постпрандіального рівня глікемії і не супроводжується підвищеною секрецією інсуліну, що надалі сприяє зниженню маси тіла й підвищенню чутливості тканин до інсуліну.

За даними метааналізу плацебо-контрольованих досліджень, монотерапія інгібіторами альфа-глюкозидази знизилася рівень глюкози в плазмі натще на  $1,3 \pm 0,3$  ммоль/л, тоді як рівень глюкози через 2 год після ГТТ зменшився вдвічі більше –  $2,9 \pm 0,8$  ммоль/л. За допомогою добового моніторингу рівня глюкози у крові продемонстровано, що систематичний прийом акарбози у вигляді монотерапії сприяє нормалізації рівня глюкози у крові впродовж доби.

Встановлено, що крім основної дії – інгібування глюкозидази – препарати цієї групи покращують периферичне використання глюкози за допомогою збільшення експресії гена GLUT-4 переважно в м'язовій тканині, що робить таку терапію патогенетично виправданою. Переважний вплив акарбози на постпрандіальну гіперглікемію став основою для проведення багатоцентрового рандомізованого проспективного дослідження STOP-NIDDM (Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus), метою якого було вивчення можливого впливу акарбози на ризик розвитку ЦД і серцево-судинних ускладнень в осіб із ПТГ. У дослідженні було включено 1429 чоловіків та жінок (середній вік 55 років). Наприкінці дослідження частота розвитку ЦД в осіб, які отримували акарбозу, була на 25% менша, ніж у тих, хто отримував плацебо. Більше того, застосування акарбози сприяло повному відновленню нормальної толерантності до вуглеводів у 35% хворих. У дослідженні STOP-NIDDM також було отримано цікаві результати під час вивчення динаміки товщини комплексу інтима-медіа (ТІМ) сонних артерій (збільшення ТІМ вказує на прогресування атеросклерозу й асоціюється зі збільшенням ризику розвитку серцево-судинних ускладнень). Серед 132 хворих, що брали участь у дослідженні, через 3,9 року в осіб, які отримували акарбозу, ТІМ збільшилася на 0,02 мм (у групі плацебо на 0,05 мм; p=0,027), що відповідає щорічному уповільненню цього показника на 50%. Відомо, що зниження темпів збільшення ТІМ є одним з основних маркерів зниження ризику порушення мозкового кровообігу.

Експерти встановили, що позитивні серцево-судинні ефекти акарбози пов'язані не лише з нормалізацією постпрандіальної глікемії, а й із позитивними змінами деяких метаболічних порушень. Акарбоза впродовж трьох років знизилася ризик розвитку нових випадків АГ на 34%. Було показано, що акарбоза сприяла зниженню сумарної частоти розвитку всіх серцево-судинних ускладнень на 49% (p=0,03) порівняно з плацебо.

За даними іншого дослідження, акарбоза в дозах 150 і 300 мг позитивно впливає на основні чинники ризику розвитку серцево-судинних ускладнень – надмірну масу тіла, постпрандіальну гіперглікемію, дисліпідемію і АГ.

Результати багатоцентрових клінічних досліджень із твердими кінцевими точками дозволяють розглядати інгібітори альфа-глюкозидази як препарати широкого метаболічної дії, які одночасно сприяють зниженню ризику розвитку ЦД і серцево-судинних ускладнень, а шляхом інгібування ферменту запобігають розщеплюванню полі- й олігосахаридів, тим самим викликаючи стабільне зниження постпрандіальної гіперглікемії.

Отже, під час призначення медикаментозного лікування потрібно здійснювати щорічний моніторинг вуглеводного обміну й порушень інших показників. Медикаментозну терапію пацієнтам із ранніми порушеннями вуглеводного обміну проводять залежно від метаболічного статусу. Головною метою антигіперглікемічної терапії є досягнення цільових рівнів глюкози у крові. Тільки за цієї умови можна знизити ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.

Для цього потрібне своєчасно почате лікування предіабетичних станів із застосуванням ефективних і безпечних препаратів. Водночас слід зазначити, що існують певні протипоказання до застосування антигіперглікемічних препаратів у осіб із коморбідними станами.

### Висновки

На сьогодні існують аргументи для виявлення та лікування ранніх порушень вуглеводного обміну. По-перше, це висока поширеність у популяції та клінічній практиці. По-друге, високий ризик розвитку ЦД і серцево-судинних ускладнень. Для виявлення ранніх порушень вуглеводного обміну в первинній ланці охорони здоров'я слід застосовувати шкалу прогнозування ЦД і виконувати тест толерантності до глюкози. Ранні порушення вуглеводного обміну насамперед мають діагностуватися серед осіб, які належать до групи високого ризику. До цієї групи входять особи з абдомінальним ожирінням, обтяженою спадковістю щодо ЦД (родичі першого ступеня спорідненості, які хворіють на ЦД), порушенням ліпідного обміну, АГ, жировою дистрофією печінки, синдромом полікістозних яєчників, еректильною дисфункцією та клінічними проявами атеросклерозу. Лікування осіб із предіабетом відбувається за двома етапами: немедикаментозна корекція і терапія із застосуванням антигіперглікемічних препаратів.

З метою оцінки ефективності проведеної терапії слід визначити концентрацію глюкози у крові натще і через 2 год після тесту толерантності до глюкози, показники ліпідограми, а також вимірювання окружності талії, АТ. Отже, вуглеводного обміну є одним із важливих напрямів у первинній профілактиці ЦД і ССЗ.

Успіх профілактики і терапії ранніх порушень вуглеводного обміну і, як наслідок, запобігання серцево-судинним ускладненням безпосередньо залежать від досягнення оптимального глікемічного контролю, а також нормалізації асоційованих порушень. Важливим є проведення освітніх програм і профілактичних заходів з метою раннього виявлення порушень вуглеводного обміну й ризику розвитку мікро- і макросудинних ускладнень. У разі наявності показань до призначення антигіперглікемічних препаратів вимоги до них мають бути жорсткими, вони також мають бути максимально ефективними, безпечними, без розвитку побічних дій.

Очевидно, що проблема профілактики ЦД набуває загальнодержавних масштабів у зв'язку з тим, що проведення скринінгу в групах високого ризику не може дати бажаного результату. Необхідний системний популяційний підхід, для забезпечення якого потрібно створити програми скринінгу й профілактики на державному та обласних рівнях.

## Рамиприл в кардиологии: выбор врача и пациента

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) и ее основное эффекторное звено — ангиотензин II (АТ II) участвуют во множестве важных процессов, в том числе в регуляции артериального давления (АД), ремоделировании миокарда и сосудистой стенки. Именно АТ II отводится ключевая роль в поражении органов-мишеней и развитии сердечно-сосудистых осложнений при артериальной гипертензии (АГ). В свое время это открытие способствовало поиску агентов, обладающих способностью ингибировать образование АТ II. Поскольку образование АТ II из его предшественника — АТ I происходит при участии ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), последний рассматривают как важнейшую терапевтическую мишень в лечении ряда сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Сегодня ингибиторы АПФ (ИАПФ) являются препаратами первой линии в лечении АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности (СН), занимая, таким образом, исключительно важное место в терапии наиболее сложных пациентов с высоким кардиоваскулярным риском.



Л.Ф. Коноплева

### ИАПФ в современных рекомендациях по лечению ССЗ

ИАПФ как блокаторы РАС в руководстве Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2013 года по ведению пациентов с АГ рекомендованы в качестве основы антигипертензивной терапии. Для пациентов с исходно очень высокими цифрами АД или высоким риском рекомендуется применение рациональных антигипертензивных комбинаций, например ИАПФ/диуретик или ИАПФ/антагонист кальция. Согласно рекомендациям европейских экспертов всем больным АГ, кроме отдельных категорий, рекомендовано достижение уровня АД  $\leq 140/90$  мм рт. ст. Для пациентов с сахарным диабетом (СД) оптимальными значениями АД являются  $\leq 140/85$  мм рт. ст., у больных с наличием протеинурии уровень систолического АД (САД) должен составлять  $\leq 130$  мм рт. ст., у пожилых пациентов при исходном САД  $\geq 160$  мм рт. ст. снижать его рекомендуется не более чем до 150-140 мм рт. ст. Рациональные антигипертензивные комбинации на основе ИАПФ в большинстве случаев позволяют достичь этих целей.

Следует отметить, что на сегодняшний день ИАПФ наиболее широко применяются в Украине: высокая эффективность препаратов этой группы и широкий спектр показаний, позволяющий применять их при различных сопутствующих заболеваниях, делают их средствами выбора во многих ситуациях. Например, у пациентов с АГ и СД, особенно с микроальбуминурией и протеинурией, ИАПФ являются неотъемлемым компонентом лечения как препараты, обладающие доказанной способностью снижать риск развития диабетической нефропатии, микроальбуминурии и уменьшать выраженность протеинурии. ИАПФ также входят в перечень предпочтительных препаратов у больных АГ с метаболическим синдромом в связи с наличием данных о благоприятном влиянии (или, по крайней мере, отсутствии негативного влияния) на метаболические показатели, в том числе на чувствительность к инсулину.

В рекомендациях ЕОК 2013 года по лечению стабильной ИБС ИАПФ занимают важное место среди прогностически модифицирующих препаратов. Влияние ИАПФ на прогноз у пациентов с ИБС реализуется благодаря антиишемическому и кардиопротекторному эффектам, которые продемонстрированы в экспериментальных и клинических исследованиях. Эксперты ЕОК рекомендуют также назначать ИАПФ больным с острым инфарктом миокарда с последующим длительным (иногда пожизненным) приемом у пациентов с признаками дисфункции левого желудочка — ЛЖ (фракция выброса (ФВ)  $< 40\%$ ) для снижения риска смерти, повторного инфаркта и госпитализации по поводу СН. В 2016 году вышла в свет обновленная версия европейских рекомендаций по диагностике и лечению СН, в которой указывается на необходимость назначения ИАПФ всем пациентам с СН и сниженной ФВ с целью улучшения выживаемости.

В ежегодно обновляемом руководстве Американской диабетической ассоциации (АДА) рекомендовано использовать ИАПФ при СД 2 типа с хронической болезнью почек как препараты, способные замедлять прогрессирование уменьшения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и альбуминурии. С этой же целью, а также для снижения риска кардиоваскулярных осложнений ИАПФ рекомендованы Международной ассоциацией нефрологов по хроническим заболеваниям почек.

Таким образом, с момента внедрения в клиническую практику ИАПФ проделали огромный путь и заняли прочные позиции среди препаратов, стандартно используемых в лечении заболеваний, являющихся наиболее частыми причинами кардиоваскулярной смерти.

Следует отметить, что быстрое продвижение по этому пути началось с момента создания ИАПФ нового поколения, которые во многом превзошли своего предшественника — препарат каптоприл. Так, в 1980-х годах прошлого века был получен несольфгидрильный ИАПФ длительного действия рамиприл, по многим важным характеристикам существенно отличающийся от ИАПФ первого поколения. Препарат является изначально активной формой, однако частично метаболизируется в печени в более активное вещество — рамиприлат, который в 6 раз активнее рамиприла.

**Рамиприл — высоколипофильный ИАПФ, который хорошо проникает в ткани, обеспечивает интенсивную связь с АПФ, влияя как на циркулирующую, так и на тканевую РАС, что обуславливает его многочисленные органопротекторные эффекты.**

При пероральном приеме рамиприл активно всасывается в течение 1 ч, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2-4 ч после приема. Период полураспада составляет 23-48 ч, превышая таковую у многих других представителей группы. Важной особенностью рамиприла является двойной путь выведения: 60% — с мочой, 40% — через кишечник.

Благодаря существенной доказательной базе и особенностям фармакологического действия рамиприл в настоящее время является одним из наиболее востребованных во всем мире ИАПФ.

Эффективность рамиприла, в отличие от других ИАПФ, установлена не только при его применении по стандартным показаниям, общим для всех препаратов данной группы, но и в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов группы высокого риска. Классическим в области лечения пациентов с АГ высокого риска (со множественными факторами риска или кардиоваскулярными заболеваниями) считается исследование HOPE, в ходе которого применение рамиприла у больных высокого кардиоваскулярного риска обеспечило снижение первичной конечной комбинированной точки (инфаркта миокарда, инсульта, кардиоваскулярной смерти) на 22%. Польза раннего начала терапии рамиприлом была продемонстрирована в исследовании HOPE-TOO, в ходе которого наблюдали за участниками, продолжавшими принимать рамиприл или переведенными на этот препарат с приема плацебо. В конце наблюдения (в среднем 2,6 года) частота развития всех конечных точек продолжала достоверно уменьшаться, а снижение первичной конечной точки составило 17%. Следует отметить, что в реальной клинической практике врачи чаще всего сталкиваются именно с больными высокого риска, и данные, полученные для рамиприла, свидетельствуют в пользу его применения в таких ситуациях.

Кроме того, рамиприл доказал свою эффективность в лечении пациентов с различными кардиоваскулярными заболеваниями.

### Рамиприл в лечении больных АГ

Рамиприл обеспечивает не только выраженный, но и длительный антигипертензивный эффект, и вот уже на протяжении долгого времени считается «эталонным» препаратом для лечения АГ. Однократный прием рамиприла в течение суток обуславливает эффективный контроль АД на протяжении 24 ч, и это означает не только удобный режим применения, но и предупреждение наиболее опасных утренних подъемов уровня АД.

Антигипертензивная эффективность рамиприла доказана в ходе нескольких крупных клинических

рандомизированных исследований. Так, в открытом исследовании CARE оценивалась эффективность монотерапии рамиприлом в дозе от 2,5 мг/сут до 10 мг/сут у 11 100 пациентов с легкой и умеренной АГ. После 8 нед терапии наблюдалось достоверное снижение уровня АД в среднем со 167/102 мм рт. ст. до 146/89 мм рт. ст. Наибольший эффект был отмечен у пациентов пожилого возраста: у них лечение оказалось эффективным в 87% случаев. Количество побочных явлений в ходе терапии оказалось невысоким (в частности, сухой кашель отмечали только 3% пациентов).

В масштабном исследовании HOPE прием рамиприла способствовал достоверному снижению уровня среднего суточного АД у большинства пациентов с АГ по сравнению с группой плацебо, особенно в ночное время. Известно, что наиболее частым и тяжелым следствием АГ являются инсульты, поэтому эффективный контроль АД способствует уменьшению риска развития этих осложнений. Однако следует заметить, что не все ИАПФ имеют в своей доказательной базе данные, подтверждающие наличие у них этого эффекта. В исследовании HOPE рамиприл доказал эффективность в предупреждении риска инсультов. При этом влияние рамиприла на снижение частоты случаев инсультов (на 32%) оказалось даже большим, чем влияние на частоту развития инфаркта миокарда (на 20%), потребность в реваскуляризации (на 15%), СН (на 23%).

**Таким образом, рамиприл обеспечивает надежный контроль АД в течение суток и может применяться как в монотерапии на начальных этапах лечения АГ, так и в комбинации с другими препаратами у пациентов с исходно очень высоким уровнем АД или высоким кардиоваскулярным риском. Особенную пользу от применения рамиприла могут получить пациенты с недостаточным снижением уровня ночного АД.**

### Влияние рамиприла на гипертрофию миокарда

Известно, что поражение органов-мишеней у больных АГ существенно ухудшает прогноз, а наличие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) сердца является независимым фактором риска развития кардиоваскулярных осложнений и смерти.

Способность рамиприла вызывать регресс ГЛЖ у больных с АГ доказана в ходе некоторых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Так, в исследовании HUSAR 115 больным с АГ и ГЛЖ назначали либо рамиприл (n=75), либо плацебо (n=40). После 6 мес лечения масса миокарда ЛЖ, оцениваемая по данным эхокардиографии, достоверно увеличилась в группе плацебо и уменьшилась в группах пациентов, принимавших рамиприл.

Аналогичный эффект — уменьшение ГЛЖ на 11% после 6 мес терапии рамиприлом в дозе 2,5-5,0 мг/сут был продемонстрирован в исследовании RACE, в ходе которого рамиприл (до 5 мг/сут) и бета-блокатор атенолол (до 100 мг/сут) сопоставимо снижали уровень АД у больных с АГ. Несмотря на это, в группе пациентов, получавших рамиприл, отмечено более значительное уменьшение массы миокарда ЛЖ.

В плацебо-контролируемом исследовании сравнивали влияние 6-месячной терапии рамиприлом в двух дозах (5 и 1,25 мг) на массу ЛЖ у 115 больных с АГ и ГЛЖ (M. Lievre, P. Gueret, C. Gayet et al, 1995). У больных, получавших рамиприл в дозе 5 мг, индекс массы ЛЖ достоверно снизился, а у больных группы плацебо — увеличился: -10,8 и +4,1 г/м<sup>2</sup> соответственно.

**!** Если проанализировать данные исследований с использованием различных ИАПФ, то можно сделать вывод, что рамиприл обеспечивает более выраженный регресс ГЛЖ по сравнению не только с препаратами других групп, но и с другими ИАПФ. Исследователи предполагают, что это связано с высокой липофильностью рамиприла, обуславливающей его выраженное влияние на активность тканевой РАС в миокарде.

#### Рамиприл в лечении больных ИБС

ИАПФ обладают антиишемическим действием вследствие ингибиции образования АТ II, уменьшения высвобождения норадреналина, снижения инактивации брадикинина.

Согласно результатам исследования HOPE применение рамиприла в дозе 10 мг/сут способствовало снижению риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта у пациентов с ИБС с высоким риском осложнений без сопутствующей СН. При этом положительный эффект лишь частично объясняют влиянием препарата на уровень АД и большую роль отводят его органо- и вазопротекторному эффектам.

**!** Рамиприл — один из двух ИАПФ, продемонстрировавших влияние на прогноз пациентов с АГ и ИБС в крупных РКИ. Результаты, полученные в исследовании HOPE, в значительной степени повлияли на последующие версии международных рекомендаций по лечению таких пациентов.

Когда врач ставит перед собой задачу по снижению риска у больного со стабильной ИБС, в первую очередь он должен подумать о тех препаратах, для которых получены убедительные доказательства влияния на прогноз. В числе таких препаратов — рамиприл, по обширности доказательной базы почти не имеющий себе равных среди своих «одногруппников».

Данные многоцентрового регистра Mitra Plus продемонстрировали эффективность рамиприла у больных с инфарктом миокарда по сравнению не только с плацебо, но и с другими ИАПФ. У пациентов, получавших рамиприл, отмечено достоверное снижение общей смертности (на 27%) и внезапной сердечной смерти (на 30%), а также тенденция к снижению риска смерти от СН (на 18%).

Длительному наблюдению за больными, перенесшими инфаркт миокарда, было посвящено клиническое исследование AIREX, в ходе которого оценивали эффективность приема рамиприла на протяжении трех лет. В ходе наблюдения было выявлено, что относительный риск смерти от всех причин в группе рамиприла снизился на 36% по сравнению с плацебо.

#### Влияние рамиприла на развитие атеросклероза

Способность рамиприла уменьшать толщину комплекса интима-медиа сосудов (ТКИМ) была продемонстрирована в исследовании SECURE, в которое были включены 732 пациента с высоким сердечно-сосудистым риском. Участникам исследования назначали рамиприл в дозе 10 мг/сут, рамиприл в дозе 2,5 мг/сут или плацебо в сочетании с витамином Е в дозе 400 ЕД/сут. Средний срок наблюдения составил 4,5 года. Максимальный эффект (достоверное уменьшение ТКИМ) наблюдали у больных, получавших рамиприл в дозе 10 мг/сут. При этом антисклеротический эффект препарата не зависел от степени снижения уровня АД. Полученные данные позволили сделать вывод о том, что при длительном применении рамиприл влияет на скорость прогрессирования атеросклеротического процесса. Антиатерогенное действие рамиприла объясняют как блокадой местной тканевой РАС, так и эндотелий-зависимыми реакциями, обусловленными брадикинином, накапливающимся в тканях при применении ИАПФ.

Известно, что у больных ИБС, которым была проведена реваскуляризация коронарных артерий, атеросклеротический процесс продолжает прогрессировать при отсутствии интенсивного патогенетического воздействия. В исследовании APRES больным, у которых до вмешательства диагностировали стабильную стенокардию, проводили лечение рамиприлом или плацебо в течение 33 мес. На фоне приема рамиприла отмечено снижение риска развития комбинированной конечной точки (кардио-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или СН) на 58%. Положительный эффект рамиприла (снижение риска смерти от кардиальных причин или госпитализации по поводу хронической СН) наблюдали в течение 3–4 лет. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что рамиприл, как и антитромбоцитарные препараты и статины, можно рассматривать в качестве

средства профилактики сердечно-сосудистых осложнений после реваскуляризации коронарных сосудов.

**!** На основании данных РКИ HOPE (доказано торможение рамиприлом прогрессирования коронарного атеросклероза по данным повторных ангиографий) и EUROPA (положительное влияние периндоприла на функцию эндотелия при ИБС) было внесено новое показание к назначению этих двух ИАПФ — вторичная профилактика ИБС без СН или дисфункции ЛЖ сердца.

В отличие от рамиприла и периндоприла, в исследовании с использованием эналаприла (SCAT) не было выявлено влияния на темпы прогрессирования атеросклероза и частоту случаев повторных коронарных событий у больных с ИБС без дисфункции ЛЖ.

#### Рамиприл в лечении больных с хронической СН

Несмотря на несомненные успехи современной кардиологии, лечение СН и влияние на прогноз больных остаются одной из наиболее сложных проблем. Многочисленные рандомизированные исследования показали, что некоторые ИАПФ улучшают выживаемость и снижают частоту случаев госпитализаций больных по поводу СН. Однако они не ответили на вопрос, является ли этот эффект классовым для ИАПФ. Следует отметить, что в масштабном исследовании, в ходе которого анализировали госпитальные базы трех крупнейших провинций Канады, было показано, что у пациентов старше 65 лет, госпитализированных по поводу СН, рамиприл более выражено снижает риск смерти по сравнению с каптоприлом и эналаприлом. Рамиприл в данном исследовании использовали в качестве эталона для сравнения с другими ИАПФ, поскольку именно рамиприл врачи Канады чаще всего назначают пациентам с хронической СН (L. Pilote, M. Abrahamowicz, M. Eisenberg, 2008).

**!** В современной версии европейских рекомендаций по лечению хронической СН в качестве препаратов первой линии у пациентов II–IV функциональных классов (ФК) по NYHA предложены для применения пять ИАПФ, среди которых и рамиприл. Указывается, что ИАПФ полезны также пациентам с бессимптомной дисфункцией ЛЖ (I ФК по NYHA). В рекомендациях обозначены целевые дозы препаратов, к которым следует стремиться в процессе титрования. Так, начальная доза рамиприла для пациентов с хронической СН составляет 2,5 мг/сут, целевая — 10 мг/сут.

#### Рамиприл у специфических категорий пациентов Профилактика рецидивов фибрилляции предсердий

Известна способность ИАПФ предупреждать рецидивы фибрилляции предсердий (ФП) у больных с АГ, что объясняется их способностью вызывать регресс структурной патологии сердца, являющейся субстратом для формирования аритмий (A. Zaman, 2004). F. Belluzzi и соавт. изучали профилактический эффект рамиприла у пациентов с первым эпизодом ФП без АГ и/или органической патологии сердца. В ходе исследования половине больных после восстановления синусового ритма пропанололом был назначен рамиприл (5 мг/сут), остальные получали плацебо. Каждые 3 мес в течение 3 лет проводился холтеровский мониторинг электрокардиограммы и клиническое обследование больных. Установлено, что пароксизмы ФП развились у 3 пациентов, получавших рамиприл, и у 10 пациентов группы плацебо, что дало возможность авторам сделать вывод о том, что рамиприл эффективно предупреждает рецидивы ФП.

**!** В настоящее время ИАПФ предлагается рассматривать для применения в составе up-stream-терапии для профилактики рецидивов ФП, и с учетом частого сочетания ФП с ИБС и СН назначение рамиприла может быть особенно полезным таким пациентам.

#### Кардиоваскулярная профилактика у пациентов с СД

В ходе субисследования MICRO-HOPE было показано достоверное снижение всех конечных точек на фоне терапии рамиприлом в подгруппе пациентов с СД, который рассматривается сегодня как эквивалент инфаркта миокарда, существенно повышающий кардиоваскулярный риск даже у пациентов с невысокими цифрами АД. Экспертами АДА признана высокая профилактическая эффективность ИАПФ в отношении сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД, а также важность использования препаратов этой группы у данной категории больных.

О том, что контроль уровня АД является важнейшей задачей у больных с сочетанием АГ и СД, свидетельствуют результаты исследования UKPDS, в котором более интенсивный контроль АД обеспечивал более выраженное снижение риска развития инсультов, смерти и ангиопатий по сравнению с контролем гликемии, обязательным в лечении больных с СД.

**!** Рамиприл как препарат с выраженным и длительным антигипертензивным действием, а также множественными органопротекторными эффектами может быть препаратом выбора у пациентов с СД.

#### Пациенты с нарушением функции почек

АГ приводит к развитию нефросклероза, первым клиническим признаком которого служит альбуминурия. У больных с АГ, независимо от наличия СД, протеинурия (даже микроальбуминурия) является предиктором сердечно-сосудистых осложнений.

**!** Рамиприл продемонстрировал выраженный нефропротекторный эффект у пациентов с диабетической и недиабетической нефропатией. Это показано в том числе и в исследовании HOPE, в ходе которого оценивали влияние терапии на уровень микроальбуминурии.

Установлено, что прием рамиприла в ходе проведения исследования способствовал снижению риска прогрессирования альбуминурии на 13%, в том числе у пациентов без СД.

В плацебо-контролируемом исследовании REIN оценивались эффекты рамиприла в различных дозировках у больных с хроническими недиабетическими заболеваниями почек и протеинурией. Было показано, что терапия рамиприлом у больных с выраженной протеинурией способствует уменьшению экскреции белка с мочой и замедлению темпов снижения СКФ по сравнению с плацебо. В группе рамиприла гораздо реже по сравнению с плацебо развивалась терминальная почечная недостаточность: 23% случаев против 45,4%. Интересно, что нефропротекторный эффект рамиприла был тем более выражен, чем более выражена была исходная протеинурия. После завершения исследования REIN больных с выраженной протеинурией наблюдали еще в течение 3 лет, и все они получали рамиприл. Оказалось, что поражение почек прогрессировало до стадии терминальной почечной недостаточности у 30% больных, получавших плацебо, но ни у одного больного, принимавшего рамиприл.

В группе пациентов с протеинурией <3 г/сут СКФ снижалась в одинаковой степени в обеих группах, однако в группе плацебо протеинурия увеличилась на 15%, а в группе рамиприла достоверно уменьшилась на 13%.

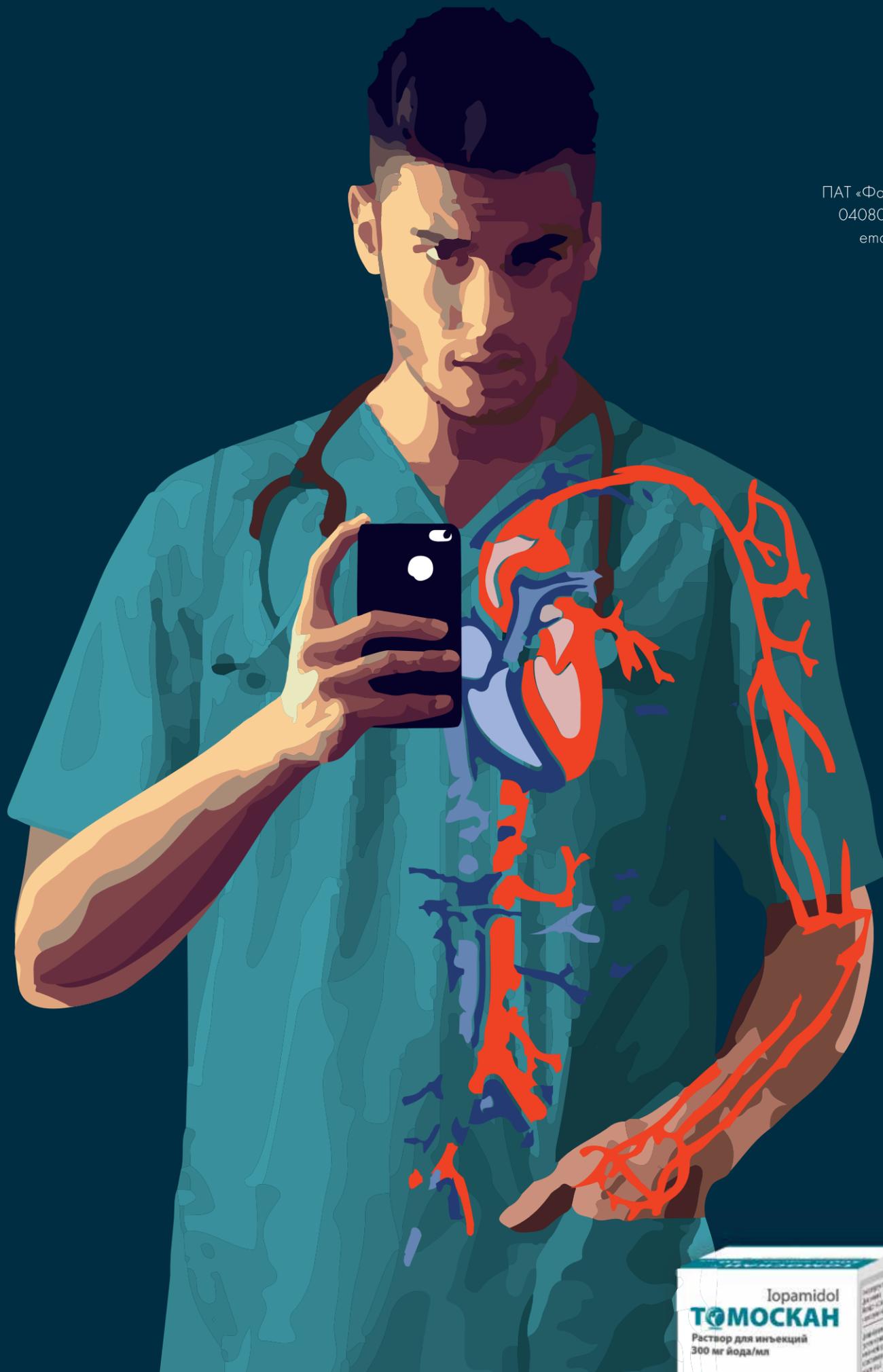
Таким образом, в исследовании REIN доказано, что рамиприл уменьшает протеинурию и замедляет прогрессирование недиабетической болезни почек до стадии терминальной почечной недостаточности, причем его ренопротекторные эффекты более выражены у больных со значительной протеинурией.

В исследовании DIABHYCAR оценивали эффективность рамиприла у больных СД с нормальной функцией почек, персистирующей микроальбуминурией или протеинурией на фоне терапии сахароснижающими средствами. Было показано достоверное уменьшение выраженности протеинурии и устранение микроальбуминурии на фоне приема низких доз рамиприла. Результаты, подтверждающие нефропротекторный эффект низких доз рамиприла, получены также в исследовании ATLANTIS у пациентов с СД I типа без АГ.

Таким образом, высокая эффективность рамиприла в лечении больных АГ, ИБС, СН, пациентов с различными факторами риска доказана в масштабных клинических РКИ. В течение последних 20 лет, несмотря на изменения в подходах к лечению сердечно-сосудистых заболеваний и постоянно растущие требования к кардиологическим препаратам, рамиприл сохраняет лидирующие позиции среди ИАПФ по частоте использования в клинической практике. Более того, именно результаты исследований с рамиприлом существенно повлияли на рекомендации по лечению пациентов с различными ССЗ. В настоящее время применение рамиприла является стандартным подходом к ведению больных высокого кардиоваскулярного риска, и его широкое назначение в повседневной клинической практике наряду с другими жизненно важными лекарственными препаратами — антиагреггантами, антигипертензивными препаратами, статинами — будет способствовать повышению эффективности первичной и вторичной кардиоваскулярной профилактики в популяции.

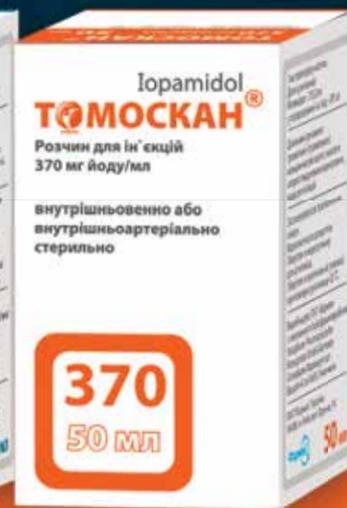
Фармак

ПАТ «Фармак», вул. Кирилівська, 63, м. Київ,  
04080, Україна; тел.: +38 (044) 496 87 87  
email: info@farmak.ua | www.farmak.ua



# Іопамідол ТОМОСКАН

## Бачити потрібне!



**Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу ТОМОСКАН®.** **Склад:** діюча речовина: іопамідол; 1 мл препарату містить іопамідолу 612,4 мг, у перерахуванні на йод — 300 мг; 1 мл препарату містить іопамідолу 755,2 мг, у перерахуванні на йод — 370 мг. **Фармакотерапевтична група.** Контрастні засоби. Йодовмісні рентгеноконтрастні засоби. Код АТХ V08AB04. **Показання.** Томоскан® 300: люмбальна та торакоцервікальна мієлографія, церебральна ангіографія, периферична ангіографія, контрастне підсилення під час комп'ютерної томографії, урографії, артрографії. Томоскан® 370: периферична артеріографія, ангіокардіографія та лівошлункочкова вентрикулографія, церебральна артеріографія, ретроградна аортографія, селективна ниркова артеріографія, селективна вісцеральна ангіографія, цифрова субтракційна ангіографія, екскреторна урографія. **Протипоказання.** Виявлена або підозрювана гіперчутливість до активної речовини або інших компонентів препарату. Виражений гіпертиреоз. **Побічні реакції.** Можливе виникнення відчуття жару, холоду, болю у місці ін'єкції або у поперековій ділянці, в черевній порожнині або грудях, болю у всьому тілі, порушення смаку, екзантема, кропив'янка, головний біль, запаморочення, нудота, блювання, озноб, підвищення температури тіла, м'язовий тремор, риніт, набряки, задишка, підвищення або зниження артеріального тиску, тахікардія, вазоспастична стенокардія. Також можливі дерматологічні прояви, розлади дихальної системи (бронхоспазм, набряк легенів), нервової (порушення сенсорної або моторної функції, розвиток менінгізму і менінгітів), серцево-судинної систем і шлунково-кишкового тракту, судинний колапс, у деяких випадках з анафілактичним шоком та/або зупинкою кровообігу, розвитком тромбоцитопенії, синдромом Стівенса–Джонсона. У випадку тяжких реакцій може потребуватися невідкладна медична допомога, яка полягає у здійсненні відповідних реанімаційних заходів. У наслідок периваскулярної інфільтрації контрастної речовини можуть виникнути місцеві тканинні реакції. Випадкова позасудинна ін'єкція може призвести до місцевого набряку. Зменшити його можна, якщо uszkodжену кінцівку покласти на підвищення і зробити холодний компрес. Під час кардіографії та/або коронарографії іноді виникають шлункові порушення ритму. Після церебральної ангіографії можливі сплутаність свідомості, ступор, кома, парези, мимовільне порушення зору, конвульсії. Випадки відстрочених алергичних реакцій, найчастіше свербіж і кропив'янки, були зареєстровані навіть через кілька днів після введення. Побічна реакція розвивається незалежно від кількості контрастного засобу і способу введення. Легка побічна реакція, ймовірно, може бути першою ознакою розвитку анафілактичного шоку. Реакції гіперчутливості частіше спостерігаються у хворих зі схильністю до алергії або у хворих, які мали реакцію гіперчутливості під час попереднього дослідження, проведеного з контрастним засобом, що містить йод. **Спосіб застосування та дози.** Для внутрішньовенного або внутрішньоартеріального застосування. Дозування залежить від типу обстеження, віку, маси тіла, серцевої функції, функції нирок і загального стану пацієнта, а також застосовуваної методики. Як і для інших контрастних речовин, дозування має бути мінімальним, але достатнім, щоб досягти бажаного результату. Особливе дозування для пацієнтів літнього віку не потрібне, але слід застосовувати найнижчі ефективні дози. Препарат слід вводити в об'ємі, що не перевищує 250 мл. **Упаковка.** Томоскан® 300: по 50 мл, 100 мл, 200 мл або 500 мл у флаконі. По 1 флакону у паці. Томоскан® 370: по 50 мл, 100 мл або 200 мл у флаконі. По 1 флакону у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПАТ «Фармак». **Р. п. №** UA/13681/01/02. № UA/13681/01/01 від 16.06.2014.

# Рентгеноконтрастные средства в интервенционной кардиологии и визуализирующих исследованиях: риски и потребности практики

**В современной кардиологии с каждым годом возрастает роль интервенционных методов диагностики и лечения ишемической болезни сердца (ИБС) – коронарографии, ангиопластики и стентирования, требующих применения рентгеноконтрастных препаратов (РКП). Стремительными темпами развиваются визуализирующие методы диагностики – компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), информативность которых также во многом зависит от характеристик растворов для контрастирования. В связи с ростом числа проводимых процедур поднимаются вопросы о качестве и безопасности применяемых РКП. Именно этим вопросам был посвящен научный экспертный совет, состоявшийся 29 ноября в г. Киеве с участием ведущих специалистов в области интервенционной кардиологии, радиологии, нефрологии.**



Модератором круглого стола выступил **руководитель отдела интервенционной кардиологии и рентгенхирургии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук Юрий Николаевич Соколов**. Во вступительном слове он отметил, что на сегодняшний день контрастные вещества стали жизненно важным компонентом, без которого невозможна интервенционная кардиология. С развитием отрасли на рынок препаратов для контрастирования выходят новые производители, как зарубежные, так и отечественные, продукция которых существенно различается по характеристикам и ценовым предложениям. В связи с этим назрела необходимость выработать консенсус в отношении выбора и принципов применения контрастных препаратов для различных клинических ситуаций с учетом мирового опыта и рекомендаций профильных ассоциаций, которые указывают на то, что риск осложнений, связанных с введением контрастов, нередко перевешивает пользу, но их можно предвидеть и предотвратить. Компромиссные решения, продиктованные более низкой стоимостью, не должны приниматься в ущерб качеству и безопасности диагностических и лечебных процедур.

**Главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Кардиология», ведущий научный сотрудник отдела интервенционной кардиологии и рентгенхирургии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук Максим Юрьевич Соколов** охарактеризовал потребности в РКП в сфере диагностики и лечения ИБС. За последние 5-7 лет перкутанное коронарное вмешательство (ПКВ) стало рутинной практикой. При хронической ИБС они являются альтернативой открытым операциям аортокоронарного шунтирования, а при остром коронарном синдроме (ОКС) – золотым стандартом экстренной реваскуляризации миокарда. По состоянию на 2015 год в Украине на 1 млн населения зарегистрированы 1121 случай острого инфаркта миокарда (ОИМ) без элевации сегмента ST и 668 случаев ОИМ с элевацией ST. В русле мировых тенденций каждый второй пациент с ОИМ получает реперфузионную терапию, хотя по данному показателю мы еще отстаем от развитых европейских стран. В структуре реперфузионных методов тромболитизис и первичное стентирование пока занимают примерно равные доли. Однако в ближайшие годы ожидается уменьшение количества тромболитизисов в пользу первичных ПКВ, поскольку преимущества последних уже не вызывают сомнений.

Для получения объективных данных, на которые можно опираться при определении дальнейшей стратегии развития, пять лет назад Ассоциацией интервенционных кардиологов Украины был инициирован украинский онлайн-реестр ПКВ. По состоянию

на 23 ноября 2016 года 43 клиники предоставили 75 900 протоколов коронарографии и стентирования. Согласно данным реестра за 2014-2015 годы в стране ежегодно проводится около 24 тыс. коронарографий. 18 клиник выполняют более 500 процедур в год. Если учесть, что на одну процедуру в среднем необходимо около 200 мл контраста, то потребности в масштабах страны оцениваются почти в 5 тыс. литров в год. Количество urgentных и плановых процедур ангиопластики составляет 9761 за 2015 год. Из них при ОИМ с элевацией сегмента ST – 4805. 17 клиник в Украине выполняют более 100 процедур в год и принимают пациентов 24 ч в сутки 7 дней в неделю. Это требует еще около 2000 литров растворов для контрастирования.



Проблема состоит в том, что значительная доля пациентов с ОКС, которым показаны urgentная коронарография и стентирование, имеют повышенный риск развития осложнений вследствие осмотического и хемотоксического влияния РКП. Этот риск обусловлен такими коморбидными состояниями, как сахарный диабет, нарушение функции почек, артериальная гипотензия, дегидратация и др. В то же время осложнений можно избежать при своевременной оценке факторов риска, оптимизации протоколов чрескожного коронарного вмешательства и применении качественных контрастных веществ в минимально необходимых объемах.

РКП прошли три этапа эволюции. В настоящее время практически не используются ионные гиперосмолярные контрасты большой молекулярной массы, поскольку они не соответствуют современным критериям безопасности. Наибольший объем приходится на низкоосмолярные неионные препараты. Элитную группу составляют препараты, осмолярность которых приближается к осмолярности крови. Стоимость препаратов данной категории соответственно выше, и это закономерно. Докладчик выразил мнение, что у пациентов и врачей должен быть выбор и расходных материалов, и лекарств, и контрастов для разных ситуаций. Компромиссы неприемлемы при выборе РКП для детей, пациентов преклонного возраста с грузом сопутствующих заболеваний,

при ОИМ категории высокого риска, особенно при развитии кардиогенного шока, гипотензии, почечной недостаточности. И наоборот – не оправдано применение дорогостоящих контрастов при рутинных процедурах с минимальными объемами вмешательства и у молодых пациентов без дополнительных факторов риска.

В заключение М.Ю. Соколов сформулировал главную задачу экспертного совета – создание доказательно обоснованных и ориентированных на практику рекомендаций по выбору и применению РКП, а также по профилактике и лечению контраст-индуцированных осложнений для включения их в унифицированные и локальные клинические протоколы по диагностике и лечению ИБС.

**Заведующая отделением лучевой диагностики ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины», главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Радиология. Рентгенология», доктор медицинских наук Татьяна Анатольевна Ялынская** прокомментировала особенности проведения исследований с контрастированием у детей раннего возраста. Дети с врожденными пороками сердца, особенно первых месяцев жизни, – тяжелая группа пациентов с высоким риском ишемических и почечных осложнений. КТ-исследования органов грудной полости у детей с врожденными пороками сердца требуют контрастирования. Дети могут быть особенно чувствительными к осмотическим эффектам РКП. Переход жидкости из мягких тканей в сосуды вызывает значительное увеличение объема крови и может привести к остановке сердца и отеку легких. Специалистами центра разработаны локальные протоколы КТ-исследований, в которых учтены индивидуальные особенности маленьких пациентов и реализован принцип минимизации объема вводимого контрастного препарата. Таким образом, рекомендуемая стандартная доза для большинства контрастных препаратов при проведении КТ – 2 мл/кг массы тела уменьшается до 1,5-0,5 мл/кг без потери качества изображений. Для проведения ангиографии в детской кардиологии требуется больше контраста – максимально до 6 мл/кг массы тела. Три основные характеристики контрастного вещества, которые имеют наибольшее значение, – это концентрация, вязкость и осмолярность. В центре имеется опыт применения всех контрастных препаратов, представленных в разное время на рынке Украины. По мнению Т.А. Ялынской, для детей оптимальным является изоосмолярный раствор последнего поколения, который практически нейтрален по отношению к крови, – йодиксанол (Визипак). Для обеспечения оптимальной вязкости растворы перед их введением подогреваются минимально до температуры

Продолжение на стр. 26.

# Рентгеноконтрастные средства в интервенционной кардиологии и визуализирующих исследованиях: риски и потребности практики

Продолжение. Начало на стр. 25.

тела, в идеале — до 37°C. За последний год большинство исследований у детей и взрослых выполнено с препаратами Визипак 270, Визипак 320, Томогексол 300, Томоскан 350. В вопросах безопасности применения контрастных препаратов специалисты центра используют рекомендации Американской коллегии радиологов (ACR), которые обновляются практически ежегодно (последняя версия вышла в 2016 году) и содержат всю необходимую клиницистам и радиологам информацию, в том числе о профилактике и лечении контраст-индуцированных осложнений.

**Заведующий кафедрой нефрологии и почечно-заместительной терапии НМАПО им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Дмитрий Дмитриевич Иванов** представил точку зрения нефролога на проблему контраст-индуцированной нефропатии (КИН). По мнению эксперта, у пациентов, которым планируется проводить вмешательство с контрастированием, обязательно необходимо определять скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по методике GFR-EPI. И это требование, обоснованное международными рекомендациями, необходимо внести при пересмотре клинических протоколов. При расчетной СКФ 30-45 мл/мин вмешательства с контрастированием можно проводить только по жизненным показаниям (например, при ОИМ), поскольку риск получить острое повреждение почек (ОПП) с неблагоприятным исходом в этих ситуациях очень высок (табл.).

СКФ, мл/мин	Тактика
≥60-90	Проведение исследования с профилактическими мерами
≥45-60	Оценка необходимости исследования
≥30-45	По жизненным показаниям
>30	Исследование не проводится

Надежным предиктором ОПП также является желатин-ассоциированный липокалин нейтрофилов (NGAL). Данный маркер позволяет спрогнозировать ОПП на 1-2 суток раньше, чем при использовании традиционных критериев — креатинина крови и объема мочи. Существуют онлайн-калькуляторы риска КИН у пациентов, которым планируются перкутанные процедуры с контрастированием (<https://bmc2.org/calculators/cin>), а также формулы для расчета максимального безопасного объема РКП с учетом функции почек, например: максимальный объем РКП = 5 мл (масса тела (кг)/креатинин сыворотки (мкмоль/л)/88,4).

КИН констатируют, когда после процедуры с контрастированием происходит прирост креатинина крови на 25% и более. У части пациентов функция почек восстанавливается в сроки до 6 нед, однако если этого не произошло, то состояние обычно переходит в хроническую почечную недостаточность. Для профилактики и лечения КИН диуретики и вазоактивные препараты не показаны. Согласно рекомендациям Глобальной инициативы по улучшению исходов заболеваний почек (KDIGO) пациентам с повышенным риском развития КИН перед процедурой предлагается назначать внутривенные инфузии изотонических кристаллоидов

или физиологического раствора соды для обеспечения достаточной/избыточной гидратации. Также могут применяться перорально N-ацетилцистеин и статины, однако уровень доказательности для этих мер профилактики низкий. Механизмы их действия до конца не изучены, предположительно основаны на уменьшении окислительного стресса.

Относительно выбора контрастных препаратов участники круглого стола пришли к общему выводу: при использовании низкоосмолярных препаратов с подогревом до температуры тела риск развития КИН сводится к минимуму.

**Заведующая отделением ядерной медицины и лучевой диагностики ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики НМАПО им. П.Л. Шупика Светлана Владимировна Федькив** обосновала роль контрастных средств, которые используются при неинвазивных томографических методах сердечно-сосудистой визуализации. Приоритетные сферы применения КТ и МРТ в кардиологии — это случаи острой боли в грудной клетке с подозрением на тромбоэмболию легочной артерии, острый аортальный синдром (диссекцию аорты), дифференциальную диагностику загрудинной боли неустановленного генеза, а также оценка жизнеспособности миокарда при разных формах ИБС. Мультиспиральная КТ-коронарография с 3D-реконструкцией — высокоинформативный метод диагностики коронарного атеросклероза при стабильной стенокардии, применяемый для точной оценки степени гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий и потребности дальнейшего проведения реваскуляризации миокарда. Результаты КТ-коронарографии/-ангиографии/-вентрикулографии в значительной степени зависят от качества контрастирования необходимых структур на КТ-изображениях. С 2008 года в отделении лучевой диагностики центра успешно используются РКП отечественного производства Томогексол (йогексол) и Томоскан (йопамидол) компании «Фармак», и повседневная практика за эти годы подтвердила их безопасность и качество.

Сегодня доказано, что МРТ-диагностика ишемических и постинфарктных рубцовых изменений миокарда является высокоинформативным методом визуализации, который является золотым стандартом в оценке жизнеспособного миокарда и основан на особенностях его контрастирования. Парамагнитные контрастные препараты обладают уникальной способностью проникать в поврежденные кардиомиоциты и четко визуализировать зоны нарушения перфузии миокарда. При анализе кардио-МРТ-изображений основным показателем является «индекс трансмуральности», градиция которого имеет



прямое отношение к оценке прогноза и перспектив восстановления функции гибернированной зоны миокарда после реваскуляризации. Томовист — доступный с 2008 года отечественный парамагнитный контрастный препарат (компания «Фармак»), который производится на основе субстанций из Германии и позволяет получать качественные МРТ-изображения для оценки состояния миокарда и его постишемических изменений без ущерба для безопасности кардиологических пациентов.

В ходе дискуссии эксперты продолжили обсуждение практических аспектов использования методов с контрастированием: оптимальной длительности ПКВ, эффективности методов профилактики КИН и др. Следует отметить, что вопросы безопасности при работе с РКП впервые поднимаются в Украине в междисциплинарном формате с вовлечением экспертов смежных специальностей.

В заседании экспертного совета также приняли участие заместитель главного врача ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины» (НИССХ), главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Хирургия сердца и магистральных сосудов у взрослых», доктор медицинских наук **Константин Владимирович Руденко**; заведующий отделением экстренной эндоваскулярной хирургии НИССХ, кандидат медицинских наук **Сергей Васильевич Сало**; заведующая отделением хирургии Центральной городской больницы г. Ивано-Франковск **Лилия Васильевна Сорохтей**; главный врач КУ «Винницкий региональный клинический лечебно-диагностический центр сердечно-сосудистой патологии» **Владимир Юрьевич Гладких**.

По завершении обсуждения была принята резолюция экспертного совета, участники которого рекомендовали предпринять следующие шаги:

- создать Национальный экспертный совет на базе МЗ Украины при активном участии Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов Украины, Ассоциации интервенционных кардиологов Украины, Ассоциации радиологов Украины с вовлечением всех заинтересованных сторон с целью внедрения новых унифицированных клинических протоколов экстренной, первичной, вторичной (специализированной) и третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи и медицинской реабилитации «Острый коронарный синдром с/без элевации сегмента ST», «Стабильная ишемическая болезнь сердца», что позволит более эффективно решить важные вопросы профилактики, диагностики и лечения ОКС и пациентов с проявлениями хронической ИБС в Украине;

- в плановом порядке проработать пересмотр действующих унифицированных клинических протоколов экстренной, первичной, вторичной (специализированной) и третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи и медицинской реабилитации «Острый коронарный синдром с/без элевации сегмента ST», «Стабильная ишемическая болезнь сердца» с привлечением к написанию специалистов смежных областей, а именно радиологов и нефрологов, и с добавлением информации по контрастным препаратам. В частности, условно разделить пациентов, которые нуждаются в диагностических исследованиях с использованием контрастных препаратов, на две группы: пациенты для участия в рутинных исследованиях с использованием низкоосмолярных контрастных препаратов и пациенты, принадлежащие к группе высокого риска, которые согласно международным рекомендациям нуждаются в использовании изоосмолярных и низкоосмолярных контрастных препаратов;

- с учетом большой популяции именно кардиологических больных, которым показана специальная диагностика с использованием РКП, подать предложение в МЗ Украины о полноценном обеспечении РКП лечебных учреждений МЗ Украины, где проводятся ПКВ;

- предоставить финансовую поддержку для продолжения ведения основанного в 2011 году реестра ПКВ.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

# Нобелевская премия в области физиологии и медицины присуждена японскому ученому

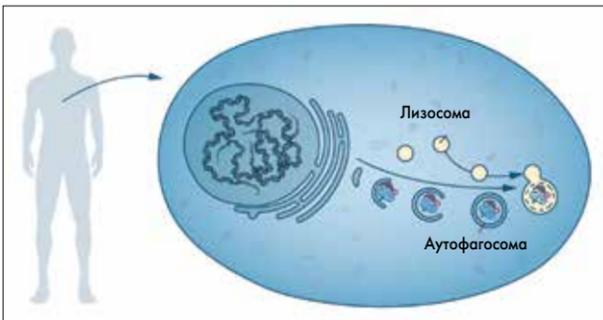


**В 2016 г. Нобелевской премии в области физиологии и медицины «за исследование механизмов аутофагии» удостоился профессор Есинори Осуми из Японии. Третий год подряд японские ученые становятся лауреатами этой престижной премии. Термин «аутофагия» был предложен в 1963 г. и переводится с греческого как «самопоедание». Благодаря этому механизму клетки способны избирательно уничтожать собственные поврежденные органеллы. В процессе аутофагии клетка получает питательные вещества и энергию, необходимые ей для дальнейшего функционирования, что позволяет организму адаптироваться к голоду и является одной из естественных защитных реакций. Как отмечено в пресс-релизе Нобелевской ассамблеи, открытия Е. Осуми стали ключом к пониманию фундаментальной важности аутофагии во многих физиологических процессах, таких как адаптация к голоданию или ответ на инфекцию.**

## Исследования профессора Е. Осуми

В середине 1950-х гг. было обнаружено существование лизосом – специализированных органелл, которые принимают активное участие в процессе деградации клеточных компонентов. В 1974 г. за открытие лизосом бельгийский ученый Кристиан де Дувэ был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине. Дальнейшие исследования, проводившиеся в 1960-х гг., показали, что внутри лизосом иногда обнаруживаются целые органеллы. Последующий биохимический и микроскопический анализ выявил новый тип органелл, переносящих клеточное содержимое непосредственно в лизосомы. К. де Дувэ назвал эти везикулы «аутофагосомами», а способность клетки обеспечивать деструкцию собственных элементов получила название «аутофагия».

Профессор Е. Осуми принимал активное участие в различных научно-исследовательских проектах, но после открытия собственной лаборатории в 1988 г. сосредоточил свои усилия на исследовании аутофагии, применяя модель дрожжевых клеток. Но как добиться того, чтобы аутофагосомы стали заметны в крошечных клетках дрожжей? Ученый рассудил, что если нарушить процесс деградации вакуоли, в то время как процесс аутофагии остается активен, аутофагосомы будут накапливаться и станут видимыми под микроскопом. С этой целью он культивировал мутантную культуру дрожжей, в которой отсутствуют ферменты вакуолярной деградации, и одновременно стимулировал процесс аутофагии, выращивая клетки в условиях дефицита питательных веществ. Этот эксперимент показал, что аутофагия присутствует в дрожжевых клетках. Благодаря усилиям ученого были выявлены и охарактеризованы ключевые гены, вовлеченные в этот процесс. Первая публикация Е. Осуми о результатах исследований увидела свет в 1992 г.



**Рис. Формируясь из мембран эндоплазматической сети, аутофагосомы поглощают клеточное содержимое – например, поврежденные белки или органеллы. После этого аутофагосомы сливаются с лизосомами, где их содержимое расщепляется ферментами на более мелкие составляющие. Этот процесс обеспечивает клетки питательными веществами и строительными белками**

Ученый предполагал, что аутофагия является одним из фундаментальных процессов и должна присутствовать в клетках млекопитающих. Позднее ему удалось показать, что аутофагия сопровождается жизнедеятельностью любой нормальной клетки в обычных условиях и на этот процесс потенциально можно воздействовать. Основными стимулами к усилению процессов аутофагии в клетках могут служить нехватка питательных веществ, наличие в цитоплазме поврежденных органелл или частично денатурированных белков и их агрегатов. Аутофагия также может индуцироваться окислительным или токсическим стрессом. Сегодня известно, что для образования аутофагосом необходима активность многочисленных белков Atg-семейства (autophagosome-related proteins). Гомологи этих белков найдены у млекопитающих и растений.

Оригинальные методы исследования, разработанные Е. Осуми, сегодня используются другими лабораториями в изучении аутофагии при различных заболеваниях и определении генов, ответственных за этот процесс. Было показано, что значительная часть белковых структур, в замене которых нуждается человеческий организм, компенсируется за счет процессов внутриклеточной перестройки, в основе которой лежит аутофагия.

## О лауреате



大隅 良典

**Есинори Осуми (Yoshinori Ohsumi)** – японский биолог, родился 9 февраля 1945 года в г. Фукуока – столице одноименной префектуры на о. Кюсю (Япония), был младшим из четырех братьев. Учился в Университете Токио, где в 1974 г. получил ученую степень (PhD). Изначально молодой ученый интересовался химией, но впоследствии

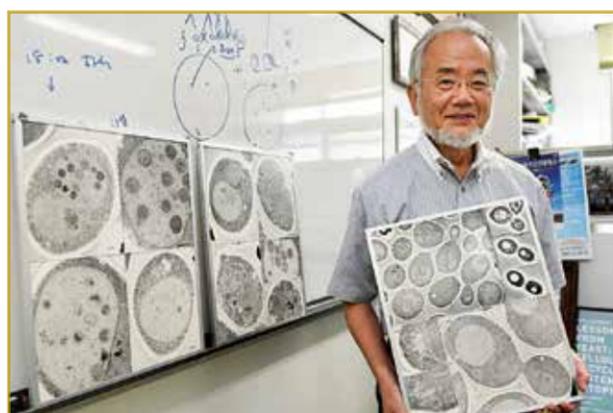
переключился на исследования в области клеточной и молекулярной биологии. В 1974-1977 гг. проходил постдокторантуру в Университете Рокфеллера в Нью-Йорке (США).

В 1977 г. Е. Осуми вернулся в Японию и стал научным сотрудником в Университете Токио; в 1986 г. начал преподавательскую деятельность, с 1988 г. – в качестве доцента. В 1996 г. был назначен на должность профессора Национального института фундаментальной биологии в г. Окадзаки, параллельно активно вел научные исследования. С 2004 по 2009 г. он также занимал должность профессора в Высшем университете передовых исследований в г. Хаяма. Начиная с 2009 г. он совмещал должности почетного профессора в указанных выше учебных заведениях с должностью профессора в Институте интегративных исследований Токийского технологического института. После своей отставки в 2014 г. занял должность профессора в Институте инновационных исследований Токийского технологического института. В настоящее время Е. Осуми возглавляет научно-исследовательское подразделение клеточной биологии в Институте инновационных исследований Токийского технологического института и является почетным профессором этого учебного заведения.

В проведении исследований ученый активно сотрудничает со своей супругой Мариико (Mariko Ohsumi) – профессором частного университета «Тейко» (Teikyo University of Science) в г. Токио, которая является соавтором многих его научных работ. Помимо исследований, своим самым любимым занятием 71-летний ученый называет чтение научных статей.

## Аутофагия: настоящее и будущее

По мнению членов Нобелевского комитета, исследование аутофагии обеспечивает глубокое понимание биологических процессов, лежащих в основе онкологических заболеваний, инфекций, сахарного диабета 2 типа, болезней Хантингтона и Паркинсона. Наиболее выраженную, хотя все еще малоизученную роль нарушения аутофагии играют в развитии миопатий и нейродегенеративных заболеваний. Так, при болезни Альцгеймера в отростках нейронов пораженных участков мозга наблюдается накопление незрелых аутофагосом, которые не транспортируются к телу клетки и не сливаются с лизосомами. При интенсификации процессов аутофагии клетки разрушаются, а их место занимает соединительная ткань; подобные нарушения являются одной из причин развития сердечной



недостаточности. Пониженная активность аутофагии может приводить к воспалительным процессам, если части мертвых клеток не удаляются. Мутации в генах, кодирующих процесс аутофагии, могут вызвать генетические заболевания. При инфекционных заболеваниях аутофагия позволяет устранять внутриклеточные бактерии и вирусы. Кроме того, этот процесс способствует развитию эмбриона и дифференцировке клеток; клетки также используют аутофагию для компенсации отрицательных последствий старения. В настоящее время проводятся интенсивные исследования, посвященные разработке новых лекарственных препаратов, которые смогут воздействовать на процесс аутофагии при различных заболеваниях.

По словам Е. Осуми, во времена, когда он только начинал исследования, во всем мире ежегодно появлялось не более 20 научных статей, посвященных аутофагии. В настоящее время это направление исследований активно развивается, ежегодно появляется более 5000 новых публикаций, что свидетельствует о стремительном прогрессе. Тем не менее процесс аутофагии нельзя назвать тщательно изученным. «У нас остается еще много вопросов. Даже сейчас у нас больше вопросов, чем когда я начинал», – отметил Е. Осуми в интервью Нобелевскому сайту.

Явление аутофагии известно более 50 лет, но ее фундаментальное значение в области физиологии и медицины было признано только благодаря работам Е. Осуми. Фактически работы ученого привели к смене парадигмы, полностью изменив взгляд на ранее непопулярное научное направление.

3 октября премьер-министр Японии Синдзо Абэ лично поздравил профессора Е. Осуми, выразив глубокое уважение к его достижениям и вкладу в развитие мировой науки. Он подчеркнул, что правительство Японии стремится поощрять внедрение инноваций во всех областях. «Мы будем и впредь твердо поддерживать творческие исследования в разных направлениях науки и всячески содействовать подготовке исследователей», – отметил он.

Е. Осуми стал 25-м японцем, удостоенным Нобелевской премии, а также четвертым японским лауреатом в области физиологии и медицины. Новость о присуждении премии как единственному лауреату в своей области застала ученого в собственной лаборатории. «Основное, что я могу сказать, – это очень большая честь. Также я хотел бы напомнить молодым людям, что не все могут стать успешными в науке, но очень важно достойно встретить этот вызов», – отметил Е. Осуми на пресс-конференции в г. Токио. По словам ученого, он мечтал о премии в юности, но потом перестал об этом думать – ведь, начав изучать аутофагию, он выбрал непопулярное направление исследований. Почему? Потому что конкуренция была минимальной, а ему совсем не нравится конкурировать.

**В общей сложности в 2016 г. на Нобелевскую премию по физиологии и медицине было номинировано 273 ученых. 10 декабря в г. Стокгольме (Швеция) на официальной церемонии награждения Е. Осуми получит 8 млн шведских крон (около \$937 тыс.).**

## Ключевые публикации автора

1. Takeshige K., Baba M., Tsuboi S., Noda T. and Ohsumi Y. (1992). Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and conditions for its induction. *Journal of Cell Biology* 119, 301-311.
2. Tsukada M., Ohsumi Y. (1993). Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS Letters* 333, 169-174.
3. Mizushima N., Noda T., Yoshimori T., Tanaka Y., Ishii T., George M.D., Klionsky D.J., Ohsumi M. and Ohsumi Y. (1998). A protein conjugation system essential for autophagy. *Nature* 395, 395-398.
4. Ichimura Y., Kirisako T., Takao T., Satomi Y., Shimonishi Y., Ishihara N., Mizushima N., Tanida I., Kominami E., Ohsumi M., Noda T. and Ohsumi Y. (2000). A ubiquitin-like system mediates protein lipidation. *Nature*, 408, 488-492.

По материалам: [www.nobelprize.org](http://www.nobelprize.org); [www.japan.kantei.go.jp](http://www.japan.kantei.go.jp); [www.japan.go.jp](http://www.japan.go.jp); [www.theguardian.com](http://www.theguardian.com).

Подготовила **Катерина Котенко**



**Ранній  
та надійний**

контроль АТ  
порівняно з  
валсартаном<sup>1</sup>

**24-годинний**

контроль АТ<sup>2</sup>

**Більше  
пацієнтів досягають**

цільового АТ<sup>3,4</sup>



**едарбі™**  
азилсартан медоксоміл

**Усвідом  
необхідність**

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

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

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

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

UA/AZI/0316/0003



# Особливості лікування артеріальної гіпертензії у хворих із хронічною хворобою нирок

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

**Пацієнти з артеріальною гіпертензією (АГ) і хронічною хворобою нирок (ХХН) належать до категорії найскладніших: відомо, що цільові рівні артеріального тиску (АТ) у них є більш жорсткими, а досягти зниження АТ доволі складно. Отже, ці хворі потребують ретельного вибору антигіпертензивної терапії, яка не тільки має забезпечувати ефективний контроль АТ, а й уповільнювати прогресування порушення ниркової функції.**



Як вирішити ці питання, розповіла під час свого виступу завідувач кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти,

доктор медичних наук, професор Віра Йосипівна Целуйко.

Згідно із сучасним визначенням ХХН — це захворювання, яке діагностують у разі, якщо 1) протягом понад 3 міс наявне захворювання нирок із відповідними змінами в аналізах сечі, незалежно від того, спостерігається зниження функції нирок чи ні; 2) протягом понад 3 міс наявне зниження функції нирок при швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв незалежно від наявності змін в аналізах сечі.

Нині для лікарів є звичним термін «кардіоренальний континуум»; концепція, завдяки якій він з'явився, продовжує розвиватися, а кількість пацієнтів із ХХН і серцево-судинними (СС) захворюваннями щороку збільшується.

За даними літературних джерел, частота ХХН серед хворих з АГ становить не менш ніж 17-22% (з урахуванням лише ШКФ). Це підтверджують і результати українських досліджень, згідно з якими виразна ниркова дисфункція (стадія ХХН III і вище) трапляється в когорті пацієнтів з АГ у 17% випадків (дослідження «СИСТЕМА», 2015); а серед госпіталізованих пацієнтів з АГ цей показник є ще вищим — 22%.

Слід зауважити, що такі хворі можуть мати вазоренальну гіпертензію, діабетичну нефропатію, вторинну АГ при захворюваннях нирок і, навпаки, ХХН може виникнути внаслідок ураження нирок на тлі АГ.

Іще частіше ХХН діагностують у пацієнтів із «рефрактерною» АГ. За даними G. Thomas і співавт. (2016), 54% хворих на АГ, які не відповідають або погано відповідають на антигіпертензивну терапію, мають виразну ниркову дисфункцію (ШКФ <30 мл/хв). **Отже, ХХН — поширений фактор «рефрактерної» АГ, і доволі часто таким хворим досить призначити більш інтенсивну антигіпертензивну терапію, щоб покращити контроль АТ.** Згідно із сучасними рекомендаціями всім пацієнтам з АГ слід визначити рівень сироваткового креатиніну, здійснювати оцінку ШКФ, виконувати тест на виявлення білка в сечі за допомогою тест-смужки й оцінювати екскрецію

креатиніну із сечею та мікроальбумінурію (клас рекомендацій I, рівень доказовості B).

Не менш часто ХХН діагностують у хворих із клінічними ознаками атеросклерозу: з ішемічною хворобою серця (ІХС), хронічною серцевою недостатністю, хворобою периферичних артерій. У дослідженні EUROPA, у якому взяли участь пацієнти з ІХС, 52% хворих мали ШКФ <75 мл/хв, а частота ниркової дисфункції різного ступеня становила 34-82%. Отже, ураження нирок спричиняє прискорення прогресування атеросклеротичного процесу й кардіоваскулярного континууму, скорочуючи час до розвитку тяжких СС-подій і смерті.

У Практичних клінічних рекомендаціях KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) з діагностики, класифікації та лікування ХХН (2013) зазначено, що життєвий прогноз пацієнтів із ХХН визначають ступенем виразності альбумінурії та рівнем ШКФ (табл.).

Як можна бачити, частота розвитку СС-ускладнень у пацієнтів із ХХН прогресивно зростає одночасно зі зниженням ШКФ: хворі із ШКФ 30-60 мл/хв мають високий ризик, із ШКФ <30 мл/хв — дуже високий, а кінцева стадія хронічної ниркової недостатності (ХНН) асоціюється з надзвичайно високим ризиком СС-смерті. Ці висновки зроблені на підставі результатів великих рандомізованих контрольованих досліджень та їхніх субаналізів, наприклад дослідження

НОТ, у якому було встановлено, що частота СС-ускладнень зворотно пропорційна показнику кліренсу креатиніну крові (Jardine et al., 2010). Чітку залежність між ШКФ та ризиком смерті, частотою СС-ускладнень і госпіталізацій встановлено також і в роботі A.S. Go, M. Glenn і співавт. (2004), у котрій аналізували дані, отримані за період із 1996 до 2000 року. В аналізі були включені 1 120 295 пацієнтів, які не отримували гемодіаліз і яким не було виконано трансплантацію нирок. У масштабному дослідженні NHAHES II продемонстровано, що, порівняно з результатами стосовно рівня смертності в групі осіб із ШКФ <90 мл/хв, зниження ШКФ до рівня <70 мл/хв асоційовано з підвищенням ризику смерті від усіх причин на 68%, СС-смерті — на 51%.

**На підставі накопичених даних можна стверджувати, що хворі з ХХН мають у 6-12 разів більший ризик померти від СС-ускладнень, аніж дожити до термінальної стадії ниркової недостатності. Серед хворих із ХХН III стадії щороку помирає близько 5% (за 5 років кожний четвертий), а ризик СС-смерті в них є вищим, аніж летального наслідку від ниркової недостатності.**

З огляду на це особливу увагу привертають до себе пацієнти з цукровим діабетом (ЦД), для яких є характерною висока частота розвитку нефропатії. Мікроальбумінурія, визнана предиктором розвитку СС-ускладнень, за умови

наявності ЦД набуває ще більшого прогностичного значення, у декілька разів підвищуючи ризик ІХС та інсульту, і цей зв'язок посилюється зі збільшенням виразності альбумінурії (H. Mielton et al., Stroke, 1996). Сучасні рекомендації з лікування хворих на ЦД включають щорічне визначення ступеня альбумінурії: у разі ЦД 1 типу — за умови тривалості захворювання ≥5 років; у разі ЦД 2 типу — від моменту встановлення діагнозу з метою оцінки відповіді на терапію й прогресування хвороби. Незалежно від ступеня виразності альбумінурії в усіх хворих на ЦД рекомендують також щорічно оцінювати рівень креатиніну сироватки крові та ШКФ. При ШКФ <60 мл/хв слід оцінювати й корегувати можливі ускладнення ХХН.

Отже, пацієнти з ХХН належать до категорії високого та дуже високого кардіоваскулярного ризику, і на цьому наголошується в усіх рекомендаціях як із лікування ХХН, так і з лікування СС-захворювань. Зокрема, на цьому акцентують увагу експерти KDIGO і ESH/ESC (Європейського товариства кардіологів), які зазначають, що поєднання ХХН і АГ зумовлює необхідність інтенсифікації антигіпертензивної терапії. При цьому цільовий рівень систолічного АТ для пацієнтів із протеїнурією є більш жорстким (<130 мм рт. ст.), аніж для загальної популяції (<140 мм рт. ст.). **Антигіпертензивну терапію у цих хворих проводять під контролем ШКФ. Доцільність цих рекомендацій іще раз підтвердили результати нещодавнього метааналізу X. Xie і співавт. (2016), які продемонстрували зниження частоти як СС-подій, так і ниркових ускладнень на тлі інтенсивної антигіпертензивної терапії.**

Відомо, що чим вищий рівень АТ у пацієнтів із ХХН, тим швидше прогресує кардіоваскулярний континуум і вищий ризик виникнення ускладнень. Тож забезпечення ефективного контролю АТ сприяє покращенню прогнозу в пацієнтах з АГ і ХХН.

Проте, крім досягнення цільових рівнів АТ у пацієнтів з АГ і ХНН, ми прагнемо покращити ниркову функцію за рахунок призначення препаратів із доведеним ренопротекторним ефектом.

Згідно з рекомендаціями ESH/ESC 2013 року з лікування АГ для цього слід застосовувати **блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС) — інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА).** Крім того, цим хворим із самого початку лікування доцільно призначати раціональні комбінації антигіпертензивних препаратів.

Таблиця. Шкала KDIGO для оцінювання комбінованого ризику термінальної ниркової недостатності та СС-ускладнень у хворих на ХХН залежно від рівня ШКФ і альбумінурії

ШКФ, мл/хв	Стадії ХХН	Альбумінурія		
		A1	A2	A3
		Оптимальна чи незначно підвищена	Висока	Дуже висока
		Добова екскреція альбумінів		
		<30 мг/г	30-300 мг/г	>300 мг/г
		Співвідношення білок/креатинін		
		<3 мг/ммоль	3-30 мг/ммоль	>30 мг/ммоль
Висока чи оптимальна (≥90)	C1	Низький	Помірний	Високий
Незначно знижена (60-89)	C2	Низький	Помірний	Високий
Помірно знижена (45-59)	C3a	Помірний	Високий	Дуже високий
Істотно знижена (30-44)	C3b	Високий	Дуже високий	Дуже високий
Різно знижена (15-29)	C4	Дуже високий	Дуже високий	Дуже високий
Термінальна ниркова недостатність (<15)	C5	Дуже високий	Дуже високий	Дуже високий

Продовження на стор. 30.

# Особливості лікування артеріальної гіпертензії у хворих із хронічною хворобою нирок

Продовження. Початок на стор. 29.

Сучасні рекомендації щодо лікування АГ у хворих із ХХН містять такі положення:

– хворим із ХХН притаманний більш тяжкий перебіг АГ, що часто має рефрактерний характер;

– є докази, що інтенсивна антигіпертензивна терапія має більш відчутний вплив на прогноз цих пацієнтів;

– обов'язковим є призначення інгібіторів РАС (ІАПФ або БРА), які чинять позитивний вплив на функцію нирок;

– для досягнення цільового рівня АТ слід призначати найбільш ефективні препарати та їх комбінації;

– у пацієнтів із вихідним високим АТ слід призначати не менш ніж два антигіпертензивні препарати вже на перших етапах терапії.

У рекомендаціях також вказується на схожий нефропротекторний ефект ІАПФ і БРА, і це підтверджують, зокрема, результати метааналізу Кокранівської бази даних досліджень (2004–2014) щодо ефективності ІАПФ, БРА та інгібіторів реніну в профілактиці СС-ускладнень і термінальної стадії ниркової недостатності. Зазначений метааналіз охопив 85 досліджень за участю 103 120 пацієнтів і продемонстрував схожий вплив ІАПФ та БРА на частоту виникнення ниркових та СС-ускладнень.

Важливий момент, на який, до речі, вказується в Уніфікованому клінічному протоколі первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (2016), — необхідність зменшення дози антигіпертензивних препаратів, що екскретуються нирками у пацієнтів із ХХН. До таких препаратів належать бета-адреноблокатори (атенолол, ацебутолол, бетаксоллол, бісопролол), а також більшість ІАПФ (за винятком моексиприлу, фозиноприлу, трандолаприлу, спіраприлу). Між іншим, ІАПФ, які найбільш широко призначають в Україні, — каптоприл, лізиноприл, периндоприл, еналаприл, на 90% екскретуються нирками. Згідно з інструкціями щодо застосування лізиноприл не рекомендовано призначати при ХХН, еналаприл слід у таких випадках використовувати з обережністю й у невеликих дозах, периндоприл і раміприл — із корекціями доз залежно від ШКФ. Блокатори кальцієвих каналів (БКК) і БРА не потребують корекції дози під час лікування хворих на ХНН, оскільки виводяться переважно печінкою. Можливість використання цих препаратів у повних дозах значно підвищує шанси на досягнення цільових рівнів АТ у хворих на АГ і ХХН.

Різноманітні клінічні дослідження свідчать про те, що дія ІАПФ та БРА за діабетичної нефропатії абсолютно ідентична, але є думка експертів, що

пацієнтам із ЦД 1 типу доцільно призначати ІАПФ, тоді як у пацієнтів із ЦД 2 типу більш виправданим є призначення БРА (J. Lewis et al., 2004). **Отже, з метою ефективною нефропротекції цілком виправдано призначати БРА, тим більше що вони забезпечують кращу прихильність хворих до лікування (Clinic Mayo, 2016).**

Обираючи препарат для лікування пацієнтів з АГ і ХХН у групі БРА, слід віддавати перевагу представникам останнього покоління, яким характерний виразний і тривалий антигіпертензивний ефект. Серед представників останнього покоління БРА звертає на себе увагу азилсартан (Едарбі), який не тільки продемонстрував більший вплив на АТ порівняно з іншими сартанами (валсартан, олмесартан, кандесартан), а й показав переваги щодо виразності ренопротекторного ефекту навіть у пацієнтів із кінцевою стадією ХХН.

Важливо, що пацієнти з будь-яким ступенем ХНН не потребують корекції дози азилсартану, оскільки ступінь ниркової недостатності не впливає на динаміку концентрації в плазмі препарату, хоча подовжує виведення його неактивного метаболіту.

**Загалом дані, отримані щодо азилсартану (Едарбі), дають змогу зробити висновок, що цей препарат є більш ефективним порівняно з іншими БРА в лікуванні пацієнтів зі значними труднощами у зниженні АТ, зокрема хворих на ХХН, у тому числі з термінальною стадією ниркової недостатності. Цей ефект може реалізуватися у посиленні прогноз-модифікуючої дії, а також сприяти зниженню ризику смерті у цих хворих.**

Що стосується раціональних антигіпертензивних комбінацій, які у хворих на АГ із супутньою ХХН рекомендовано застосовувати з перших кроків лікування, то як другий компонент препаратами вибору є тiazидні діуретики та БКК. Це відображено як у європейських, так і в американських і міжнародних рекомендаціях (рис.). Канадські експерти

У разі, коли пацієнт із ХХН потребує призначення бета-блокаторів (за спеціальними показаннями), перевагу мають бісопролол і бетаксоллол (при кліренсі креатиніну <20 мл/хв максимальна добова доза становить 10 мг). Призначення небівололу таким хворим не рекомендують у зв'язку з відсутністю даних щодо його застосування у пацієнтів із тяжкою ХХН.

Якщо розглянути засоби другого ряду, зокрема групу препаратів центральної дії, то вибір за наявності ХХН може бути зроблено на користь урапіділу, який не має протипоказань у вигляді порушень функції нирок. Моксонідин, що на 90% виводиться нирками, потребує індивідуального підбору дози при ХХН, тому його застосування в цих ситуаціях обмеженіше.

Під час виступу професор В. І. Целуйко озвучила декілька дискусійних питань щодо контролю АТ і навела дані, отримані під час докладного їх вивчення. Одне з них — доцільність призначення інтенсивної антигіпертензивної терапії в осіб без АГ або з АГ легкого ступеня з помірним СС-ризиком. Дослідження HOPE-3 мало на меті визначення можливостей зниження ризику СС-ускладнень у пацієнтів із помірним ризиком їх розвитку. У ході цього дослідження було встановлено, що призначення комбінованої терапії БРА і тiazидним діуретиком сприяло зниженню ризику СС-смерті і СС-подій, і особливо виразним цей ефект був у пацієнтів із рівнем систолічного АТ >143 мм рт. ст. Крім того, зазначено, що на тлі лікування антигіпертензивними препаратами прогресування ХХН відбувалося дещо рідше (2,1 проти 0,8% у групі плацебо).

Результати дослідження продемонстрували доцільність раннього застосування комбінації БРА і тiazидного діуретика в лікуванні пацієнтів із помірним СС-ризиком, серед яких можуть бути й хворі з початковими стадіями АГ і ХХН.

На завершення виступу професор В. І. Целуйко озвучила декілька основних висновків, які допоможуть лікарю визначитися з тактикою ведення пацієнтів з АГ і ХНН:

1. Порушення функції нирок істотно впливає на розвиток СС-ускладнень, а ризик СС-смерті у пацієнтів із ХХН значно перевищує ризик смерті від ниркової недостатності.

2. Контроль АТ не тільки поліпшує прогноз стосовно СС-ускладнень, а й забезпечує покращення перебігу ХНН.

3. Інтенсивна антигіпертензивна терапія у хворих з АГ і ХХН має переваги над стандартною терапією.

4. Під час лікування хворих на ХХН слід віддавати перевагу препаратам, які сприяють зниженню активності РАС.

5. 3-поміж БРА азилсартан (Едарбі) чинить найістотніший позитивний вплив на АТ, у тому числі у пацієнтів із ХХН.

6. Азилсартан продемонстрував вищу ефективність у контролі АТ порівняно з іншими БРА у найтяжчих хворих, яким проводять гемодіаліз.

Підготувала **Наталія Очеретяна**

Статтю надруковано за сприяння ТОВ «Такеда Україна».  
UA/AZI/1216/0021

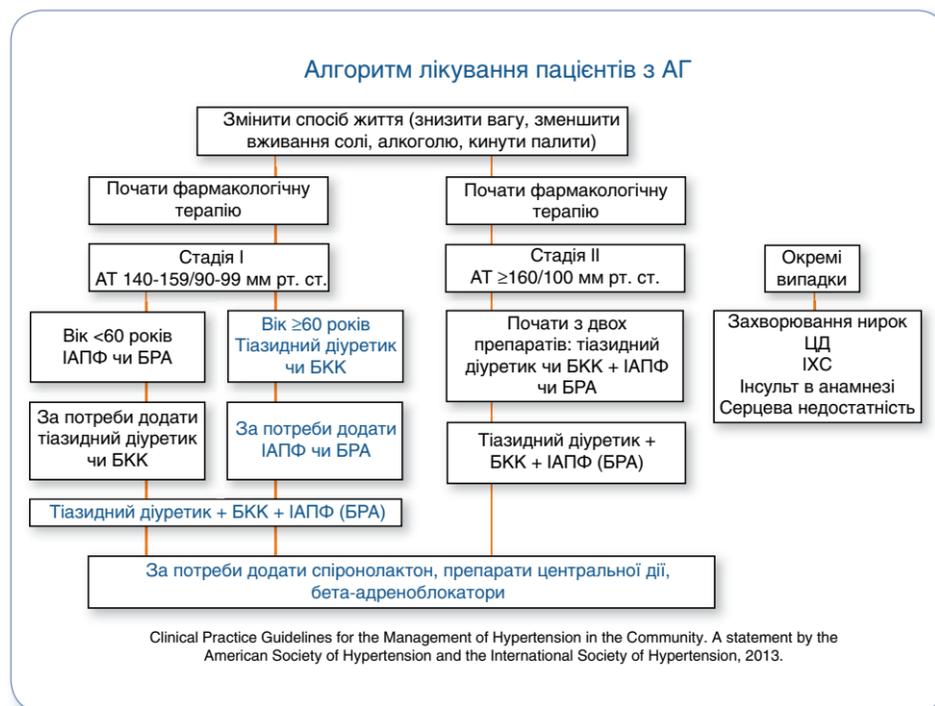


Рис. Сучасні рекомендації з лікування АГ ураховують функцію нирок

У ході дослідження Т. Kusuyama і співавт. (2014) було встановлено, що азилсартан ефективніше знижував АТ, ніж інші БРА, у пацієнтів із ХХН, які отримували гемодіалізу терапію. Згодом цю перевагу було підтверджено й порівняно з іншим БРА останнього покоління — олмесартаном у зниженні АТ у пацієнтів із неконтрольованою АГ, які перебували на гемодіалізі (А. Ukimura et al., 2015). Крім того, у цьому дослідженні встановлено, що азилсартан не впливає на рівень натрію у плазмі крові й не посилює гіперкаліємію.

У ході дослідження К. Kusumoto і співавт. (2011) переведення пацієнтів із нирковою дисфункцією з олмесартану на отримання азилсартану сприяло зменшенню протеїнурії.

в оновленому керівництві 2016 року з лікування АГ як адитивну антигіпертензивну терапію у пацієнтів із недіабетичною ХХН рекомендують додавати до блокаторів РАС тiazидні діуретики.

Необхідно пам'ятати, що призначення гідрохлортiazиду й тiazидоподібного діуретика інадапаміду, як і петльового діуретика фуросеміду, обмежено у хворих із тяжкою ХХН. Торасемід протипоказано за наявності порушення функції нирок, що супроводжується анурією. На відміну від них хлорталідон протипоказано лише у разі гострої ниркової недостатності. Цей діуретик у складі фіксованої комбінації, яка містить також азилсартан, найближчим часом буде доступний в Україні (препарат Едарбіклор).

А.М. Василенко, д. мед. н., профессор, В.А. Потабашний, д. мед. н., профессор, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

# Дегенеративный кальцифицирующий аортальный стеноз. Почему прогнозируемое заболевание становится неожиданным?

Последнее десятилетие в странах Западной Европы аортальный стеноз (АС), в частности дегенеративный кальцифицирующий АС (ДКАС), по распространенности занимает лидирующую позицию среди всех приобретенных пороков сердца. Это связано с увеличением продолжительности жизни населения и, соответственно, количества пациентов с клапанным фиброкальцинозом (Н.Т. Ватутин, 2002; О.И. Жаринов, 2014; A. Linse, 2014). Возрастные изменения створок аортального клапана (АК) — основа для формирования ДКАС, который приводит к развитию выраженной гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) в более короткие сроки с развитием сердечной недостаточности (СН).

Особенностью ДКАС является его длительное практически бессимптомное течение, что обуславливает позднее обращение пациентов к врачу. Как правило, больные обращаются за медицинской помощью уже на стадии выраженных симптомов, но даже на этом этапе еще может быть проведено эффективное лечение, которое продлит им жизнь. Однако в большинстве случаев врачи первичного звена не проявляют настороженности по поводу ДКАС, и более глубокое обследование, позволяющее обнаружить заболевание, проводится слишком поздно. До полной верификации диагноза многие пациенты могут получать антиангинальную терапию или лечиться по поводу бронхиальной астмы. Сотрудники скорой помощи иногда не могут дифференцировать приступ кардиальной астмы от приступа бронхиальной астмы и даже вводят теofilлин внутривенно, назначают

бронходилататоры, что обуславливает отягощение состояния больного. Между тем дифференциальная диагностика этих двух состояний несложна даже в домашних условиях: при кардиальной астме нет удлиненного и затрудненного выдоха, сопровождающегося дистанционными сухими хрипами, а на расстоянии слышно клокочущее дыхание.

Как правило, более тщательный поиск причин выраженной одышки, болей в груди, слабости проводится уже при госпитализации пациентов, связанной с резким ухудшением их состояния. К сожалению, с момента яркой манифестации симптомов они продолжают быстро нарастать, и при отсутствии адекватного лечения летальный исход может наступить в течение года. В связи с этим важно, чтобы врачи первичного звена умели выделить пациентов с высоким риском развития ДКАС и понимали, какие исследования необходимо провести для верификации диагноза.

## Для каких пациентов характерен высокий риск развития ДКАС?

ДКАС чаще развивается у пациентов с врожденным двустворчатым АК. Для него характерно наличие турбулентности тока крови между створками, что способствует микротравме створок, развитию фиброза, склероза, отложению кальция, локализации инфекции на измененных створках клапана.

## Диагностика ДКАС в условиях центра первичной медико-санитарной помощи (ЦПМСП)

Больные ДКАС впервые обращаются за медицинской помощью к семейному врачу. На этом этапе следует провести необходимые исследования (клиническое обследование больного, электрокардиография — ЭКГ, эхокардиография — ЭхоКГ) и при наличии подозрения на АС направить больного на консультацию к кардиологу. В условиях ЦПМСП рационально использовать представленную ниже поэтапную классификацию АС.

**I стадия** — стадия полной компенсации. Порок проявляется лишь аускультативно,



А.М. Василенко



В.А. Потабашний

а при ЭхоКГ — небольшим градиентом систолического давления ( $\Delta P$ ) на АК в границах 26–30 мм рт. ст. Показаны медикаментозная терапия имеющихся заболеваний сердца и сосудов (артериальной гипертензии — АГ, ишемической болезни сердца — ИБС), ограничение физических нагрузок, динамическое наблюдение больного. Хирургическое лечение не показано.

**II стадия** — стадия скрытой СН. Больной предъявляет жалобы на повышенную утомляемость, одышку при физической нагрузке, головокружение. Имеются рентгенологические данные, свидетельствующие о наличии ГЛЖ. На ЭКГ — также признаки ГЛЖ. Увеличивается  $\Delta P$  на АК до 50 мм рт. ст. Показаны медикаментозная терапия имеющихся у пациента заболеваний сердца и сосудов, лечение скрытой СН. Показано также хирургическое лечение.

**III стадия** — стадия относительной коронарной недостаточности. Больной предъявляет жалобы на боли стенокардического характера, прогрессирующую одышку. Увеличение размеров полостей

Продолжение на стр. 32

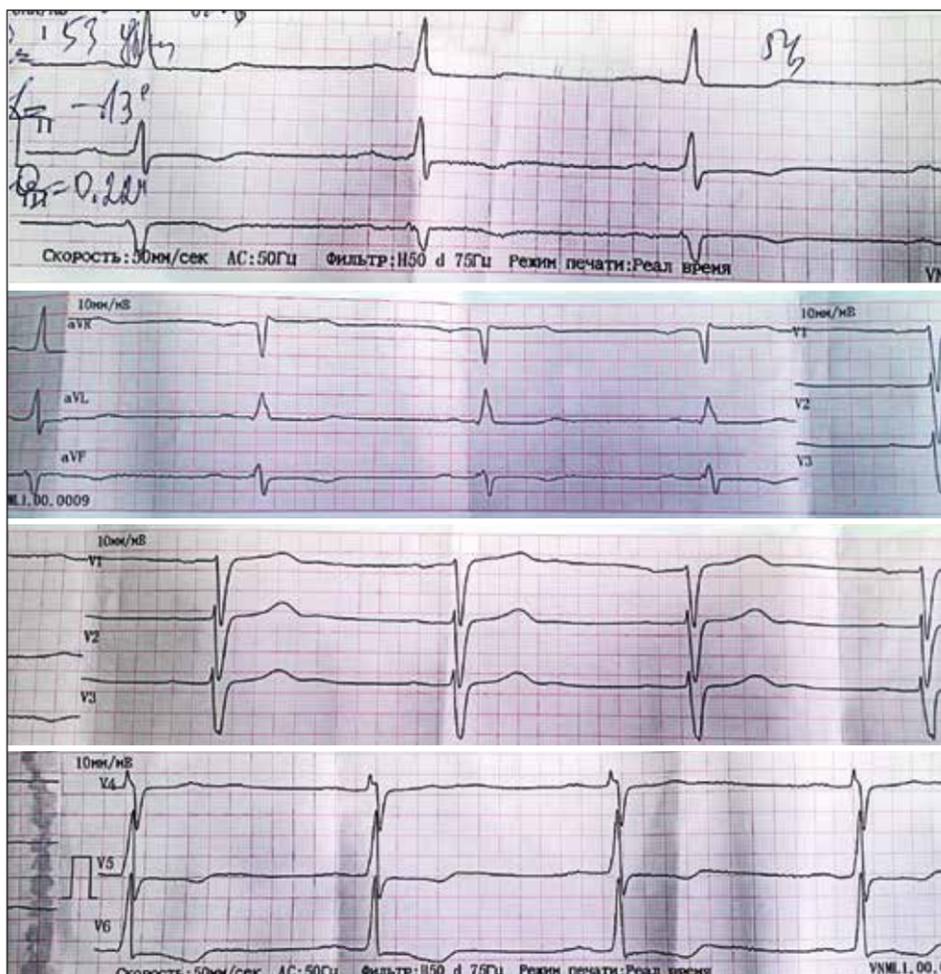


Рис. 1. ЭКГ пациента с АС. Характерна ГЛЖ с его перегрузкой и ишемией

Рис. 2. ЭхоКГ пациента с АС. Уменьшение площади открытия АК до 1 см<sup>2</sup>. Кальцификаты на створках клапана

# Дегенеративный кальцифицирующий аортальный стеноз. Почему прогнозируемое заболевание становится неожиданным?

Продолжение. Начало на стр. 31.

сердца, преимущественно за счет ЛЖ. На ЭКГ — выраженные признаки ГЛЖ с его перегрузкой, дистрофическими и ишемическими изменениями в ЛЖ.  $\Delta P > 50$  мм рт. ст. Типичные изменения ЭКГ и ЭхоКГ у данных больных представлены на рисунках 1 и 2.

Пациентам с III стадией АС показано хирургическое лечение. Семейный врач и кардиолог должны настоятельно рекомендовать больному оперативное вмешательство как единственный метод спасения жизни. Проводится медикаментозная терапия сердечной и коронарной недостаточности.

**IV стадия** — стадия нарастания симптомов выраженной левожелудочковой недостаточности. Наблюдаются частое головокружение и синкопальные состояния при физической нагрузке, периодически — приступы сердечной астмы. Выражены симптомы нарушения кровообращения в малом и большом круге кровообращения. У многих больных снижается масса тела, а у некоторых развивается кахексия. Рентгенологически — увеличение всех отделов сердца, застойные явления в легких. На ЭКГ — диффузные нарушения в миокарде, выражена ГЛЖ с его перегрузкой и ишемией миокарда, часто отмечаются фибрилляция предсердий (ФП) и другие нарушения ритма и проводимости. На ЭхоКГ — значительное уменьшение фракции выброса (ФВ) ЛЖ, значительный  $\Delta P$  на АК, грубая деформация кальцифицированного АК. Медикаментозная терапия у части больных вызывает временное улучшение состояния. На этом этапе проводится медикаментозное лечение сердечной и коронарной недостаточности. Приступы кардиальной астмы купируются нитратами короткого действия и диуретиками. Важно помнить, что больным с СН на фоне ДКАС противопоказаны бета-адреноблокаторы, которые в значительной степени ухудшают внутрисердечную гемодинамику, что приводит к прогрессированию СН. Вопрос о хирургическом лечении решается индивидуально с учетом состояния больного и сопутствующих заболеваний.

Американская ассоциация сердца и Американская коллегия кардиологов (АНА/АСС) в 2014 году опубликовали новое руководство по ведению больных с клапанной болезнью сердца, в котором особое внимание уделяется АС.

Руководство включает классификацию поражений АК, которую могут использовать кардиологи и кардиохирурги (табл. 1), а также рекомендации по срокам проведения вмешательств на АК (табл. 2).

## Профилактика ДКАС

Факторы риска развития ДКАС аналогичны факторам риска ИБС — АГ, дислипидемия, сахарный диабет, гиподинамия, курение и др. Избегая указанных факторов, можно снизить частоту ДКАС и сдерживать его прогрессирование, особенно это касается больных с врожденным двустворчатым АК.

Больным с врожденной патологией АК и фиброзно-склеротическими

изменениями створок АК в возрасте 50 лет и старше необходимо ежегодно проводить ЭхоКГ. При обнаружении кальциноза АК показано ЭхоКГ 1 раз в 6 мес с последующей консультацией кардиохирурга.

## Современные рекомендации по медикаментозной терапии больных с ДКАС (Г.В. Дзяк, 2014)

Пациентам с ДКАС следует назначать ацетилсалициловую кислоту (АСК) 100 мг/сут во всех случаях. Назначение более высоких доз АСК у больных с выраженным кальцинозом и высокой степенью стеноза не оправдано (АНА/АСС, 2014).

В начальных стадиях ДКАС при умеренно выраженном кальцинозе интенсивная липидснижающая терапия статинами способна сдерживать прогрессирование АС, а при выраженном кальцинозе — нет (АНА/АСС, 2014).

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА, сартаны) являются наиболее эффективными препаратами при ДКАС. Кардиопротективные свойства данных групп лекарственных препаратов способствуют улучшению систолической и диастолической функции, снижению массы миокарда ЛЖ, уменьшению воспалительной инфильтрации. Уменьшение интерстициального фиброза с помощью ингибиторов АПФ, сартанов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР), улучшение процессов реполяризации желудочков способствуют электрической стабильности миокарда и снижают риск развития аритмий. Это также приводит к замедлению кальцификации АК.

Сосудорасширяющие препараты могут быть использованы только при оказании неотложной помощи больным с тяжелым декомпенсированным АС и выраженной СН.

Показания для проведения хирургического или транскатетерного ПАК представлены на рисунке 3.

При фармакотерапии (согласно протоколу) СН на фоне ДКАС следует избегать бета-блокаторов, при коррекции АГ необходимо тщательно титровать дозы препаратов, начиная с низких доз (учитывая высокий риск синкопе). Важны поддержание синусового ритма и профилактика инфекционного эндокардита (ИЭ).

Оправдано назначение пациентам с ДКАС препаратов, оказывающих метаболическое и антигипоксическое действие.

## ДКАС и сопутствующие заболевания ДКАС и ИБС

У пациентов с ДКАС быстро прогрессирует ИБС — развивается выраженная коронарная недостаточность, высок риск развития инфаркта миокарда, появления жизнеугрожающих аритмий (ФП, желудочковые аритмии высоких градаций). В конечном итоге это приводит к увеличению риска внезапной смерти или развития тяжелой СН.

## Рекомендации по антикоагулянтной терапии

Антикоагулянтная терапия проводится только с использованием антагонистов витамина К (АВК) и мониторингом международного нормированного отношения (МНО); целевой уровень — в пределах 2,5.

У пациентов с механическими протезами и наличием факторов риска тромбоза (ФП, тромбоз легочной артерии в анамнезе, состояние гиперкоагуляции, дисфункция ЛЖ) МНО должно достигать 3,0.

Пациентам с механическим протезом в дополнение к АВК назначается АСК в дозе 75-100 мг/сут. Всем пациентам с биологическими протезами назначается АСК в дозе 75-100 мг/сут. Прием клопидогреля целесообразен в первые 6 мес после ПАК как дополнение к пожизненному приему АСК.

Новые оральные коагулянты (прямые ингибиторы тромбина и Ха-фактора) не должны применяться у пациентов с механическими протезами.

При необходимости больших оперативных вмешательств антикоагулянтная терапия этим больным временно отменяется, а назначаются низкомолекулярные гепарины, свежемороженая плазма или концентрат протромбинового комплекса. Если больному предстоит малые оперативные вмешательства (экстракция зуба и др.), при которых легко контролировать кровотечения, антикоагулянтная терапия не отменяется.

## ИЭ у пациентов с протезированным АК

Актуальной проблемой является диагностика, лечение и профилактика ИЭ у пациентов с протезированным АК. Характерными симптомами для дебюта ИЭ являются длительная лихорадка, клиника инфекционного заболевания, исхудание, полиорганные поражения (легкие, почки, печень, сосуды и др.), стойкие выраженные воспалительные изменения в крови, реже — наличие белка в моче и микрогематурия.

## Рекомендации по профилактике и диагностике ИЭ у пациентов с протезированным АК

При необходимости инвазивных вмешательств у больных с механическим АК показана антибактериальная терапия в течении 2-3 суток до операции.

## Рекомендации по ведению пациентов с сочетанием АС и ИБС заключаются в следующем:

1. Если тяжелый АС сочетается с тяжелой ИБС, то одновременное ПАК и выполнение аортокоронарного шунтирования (АКШ) снижает летальность. Доказательная база о преимуществе перкутанных вмешательств перед АКШ на сегодняшний день недостаточна.

2. При симптоматическом АС в сочетании с тяжелой ИБС и невозможности реваскуляризации не следует избегать ПАК даже в группах высокого риска.

3. Возраст не является противопоказанием к оперативному лечению АС.

4. Функциональная митральная недостаточность, сопутствующая АС, часто разрешается после ПАК.

## ДКАС и АГ

Для пациентов с сочетанием ДКАС и АГ характерно ускоренное развитие ГЛЖ, гипертонического сердца, быстрая трансформация концентрической ГЛЖ в эксцентрическую. Таким больным необходим тщательный подбор антигипертензивных средств с медленным титрованием доз; предпочтительны ингибиторы АПФ и БРА; с осторожностью следует назначать малые дозы дигидропиридиновых антагонистов кальция и диуретиков; не рекомендованы бета-блокаторы.

## Критерии неблагоприятного прогноза:

- площадь клапанного отверстия  $< 1,0$  см<sup>2</sup>;
- градиент давления на клапане  $> 40$  мм рт. ст.;
- ФВ ЛЖ  $< 50\%$ ;
- удлинение интервала QT на ЭКГ.

## Рекомендации по наблюдению за пациентами с протезированным клапаном

Для оценки гемодинамики следует ежегодно выполнять трансторакальную ЭхоКГ (ТТЭ). При подозрении на наличие дисфункции протеза рекомендовано проводить трансэзофагеальную ЭхоКГ (ТЭЭ).

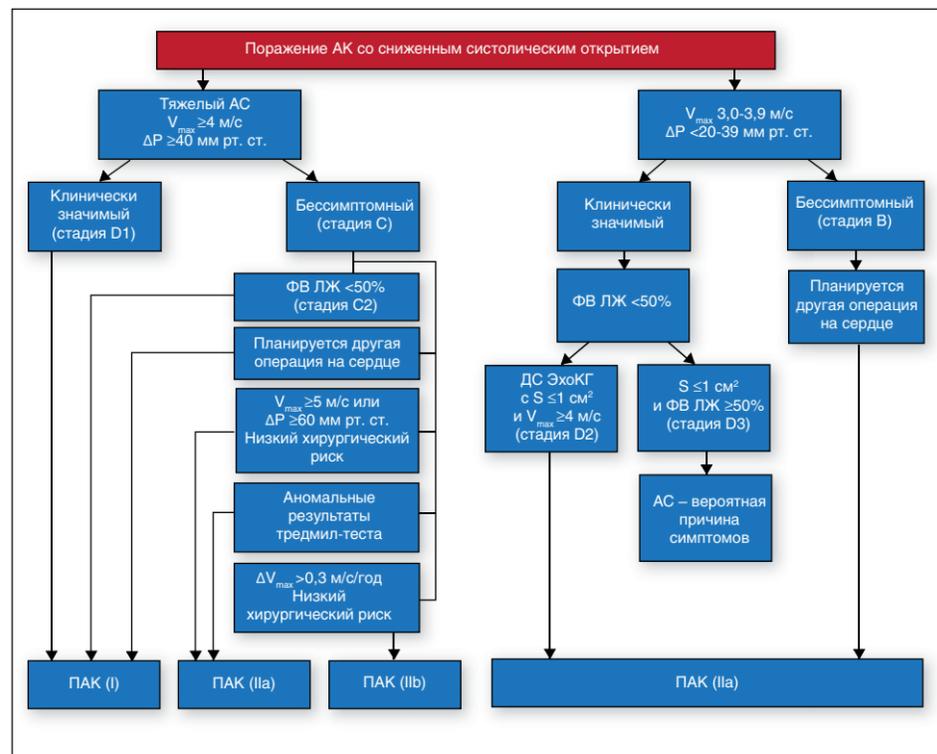


Рис. 3. Показания к ПАК у пациентов с АС (АНА/АСС, 2014)

При появлении субфебрилитета или лихорадки необходимо провести ТЭЭ, поскольку ТТЭ у этих больных малоинформативна.

При появлении лихорадки у больных с протезированным АК, а также

с электродами различных конструкций, регулирующими работу сердца, после исключения пневмонии и других инфекционных заболеваний необходимо заподозрить ИЭ (Г.В. Кнышов, 2014).

### ИЭ протезированного клапана сердца

Ранний протезный эндокардит констатируется при развитии симптомов в течение <2 мес (в других публикациях <12 мес) после протезирования клапана.

По данным разных авторов, смертность при раннем протезном ИЭ составляет 41-80%. Наиболее частые возбудители — Staph. epidermidis, Staph. aureus, Enterobacteriaceae, Diptheroids. При этом преобладают резистентные штаммы.

Поздний протезный эндокардит развивается в сроки >2 мес после протезирования. Уровень смертности при этом достигает 19-50%. Наиболее частые возбудители — Staph. epidermidis, Staph. aureus, Strept. viridans, Enterococci.

### Принципы антибактериальной терапии ИЭ протезированного клапана

Главным принципом является этиотропность антибактериальной терапии.

Согласно украинским рекомендациям 2015 года предусмотрено применение следующих антибиотиков: ванкомицин, тейкопланин, линезолид, имипенем, цефепим, тобрамицин, амоксициллин/клавулановая кислота. Обязательным является комбинирование нескольких антибактериальных препаратов, что способствует синергизму их бактерицидного действия.

Выделяют три типа диффузии антимикробных препаратов внутрь вегетации:

— препарат концентрируется по периферии вегетации без диффузии к центру (ванкомицин);

— создается градиент концентрации от периферии вегетации к центру (цефалоспорины, амоксициллин);

— равномерная диффузия антимикробного препарата от периферии вегетации к центру (тейкопланин, тобрамицин).

### Показания к хирургическому лечению протезного ИЭ:

— образование абсцессов клапанного кольца, фистул клапанного кольца, приводящих к нарушению внутрисердечной гемодинамики, а в последующем — к некорректируемой СН;

— резистентность к этиотропной антибактериальной терапии в течение 3-4 нед;

— повторные рецидивы ИЭ.

### Новые подходы к лечению пациентов с ДКАС

В настоящее время разработаны инновационные методы декальцификации АК — механический и ультразвуковой. Ультразвуковая декальцификация АК достаточно эффективна, если не поражены края створок клапана (Б.М. Тодуров, 2016). Обсуждается использование бисфосфонатов для замедления костной резорбции и фиксации кальция в костях с целью сдерживания прогрессирования ДКАС.

Авторы статьи ставили перед собой цель обратить особое внимание врачей-интернистов на факторы риска и патогенетические механизмы развития, прогрессирования ДКАС. Эту патологию клапанного аппарата сердца следует прогнозировать и эффективно профилактировать. Тогда ДКАС не окажется трагической неожиданностью для многих больных.

Эта статья посвящается светлой памяти большого ученого, талантливого учителя и мудрого руководителя — академика, профессора Георгия Викторовича Дзяка. В своей научной и практической деятельности он особенно внимание уделял клапанной болезни сердца. Будучи человеком государственного масштаба, Г.В. Дзяк умело направлял научные исследования в области кардиологии и ревматологии, результаты которых успешно реализовались в практическом здравоохранении.

Таблица 1. Стадии АС (АНА/АСС, 2014)

Стадия	Определение	Анатомия клапана	Трансклапанная гемодинамика	Следствие	Симптомы
A	Риск АС	Двустворчатый АК или другие врожденные аномалии АК	$V_{max} < 2$ м/с	Нет	Нет
B	Прогрессирующий АС	— Легкая или умеренная кальцификация створок двух- или трехстворчатого клапана с некоторым ограничением движения в систолу — Ревматические изменения клапана со сращением комиссур	— АС легкой степени тяжести: $V_{max} 2-2,9$ м/с или $\Delta P < 20$ мм рт. ст. — АС средней степени тяжести: $V_{max} 3,0-3,9$ м/с или $\Delta P < 20-39$ мм рт. ст.	— Может выявляться ранняя диастолическая дисфункция ЛЖ — Нормальная ФВ ЛЖ	Нет
C	Бессимптомный тяжелый АС				
C1	Бессимптомный тяжелый АС	Выраженная кальцификация створок или врожденный стеноз с выраженным ограничением их открытия	— $V_{max} \geq 4$ м/с или $\Delta P \geq 40$ мм рт. ст. — $S \leq 1,0$ см <sup>2</sup> — Очень тяжелый АС: $V_{max} \geq 5$ м/с или $\Delta P \geq 60$ мм рт. ст.	— Диастолическая дисфункция ЛЖ — Умеренная ГЛЖ — Нормальная ФВ ЛЖ	Нет. Показаны пробы с физической нагрузкой для подтверждения симптомного статуса
C2	Бессимптомный тяжелый АС с дисфункцией ЛЖ	Выраженная кальцификация створок или врожденный стеноз с выраженным ограничением их открытия	— $V_{max} \geq 4$ м/с или $\Delta P \geq 40$ мм рт. ст. — $S \leq 1$ см <sup>2</sup>	ФВ ЛЖ <50%	Нет
D	Симптомный тяжелый АС				
D1	Симптомный тяжелый АС с высоким градиентом давления	Выраженная кальцификация створок или врожденный стеноз с выраженным ограничением их открытия	— $V_{max} \geq 4$ м/с или $\Delta P \geq 40$ мм рт. ст. — $S \leq 1$ см <sup>2</sup> , но может быть больше при сочетании АС с регургитацией	— Диастолическая дисфункция ЛЖ — ГЛЖ — Может наблюдаться легочная гипертензия	— Одышка при физической нагрузке или снижение толерантности к ней — Стенокардия напряжения — Синкопе или пресинкопе при физической нагрузке
D2	Симптомный тяжелый АС с низкой скоростью потока/низким градиентом давления со сниженной ФВ ЛЖ	Выраженная кальцификация створок с выраженным ограничением их движения	— $S \leq 1$ см <sup>2</sup> $V_{max} < 4$ м/с в покое или $\Delta P < 40$ мм рт. ст. — При стресс-ЭхоКГ с добутамином $S \leq 1,0$ см <sup>2</sup> : $V_{max} \geq 4$ м/с при любой скорости потока	— Диастолическая дисфункция ЛЖ — ГЛЖ — ФВ ЛЖ <50%	— СН — Стенокардия — Синкопе или пресинкопе
D3	Симптомный тяжелый АС с низким градиентом давления с нормальной ФВ ЛЖ или парадоксальный тяжелый АС с низкой скоростью потока	Выраженная кальцификация створок с выраженным ограничением их движения	— $S \leq 1,0$ см <sup>2</sup> $V_{max} < 4$ м/с или $\Delta P < 40$ мм рт. ст. — Систолический индекс <35 мл/м <sup>2</sup> — измеренные, когда у пациента систолическое артериальное давление <140 мм рт. ст.	— Увеличение относительной толщины стенки ЛЖ — Маленький размер камеры ЛЖ с низким УО — Снижение диастолического наполнения — ФВ ЛЖ $\geq 50\%$	— СН — Стенокардия — Синкопе или пресинкопе

Примечания: УО — ударный объем;  $\Delta P$  — средний градиент давления; S — площадь клапанного отверстия;  $V_{max}$  — максимальная скорость трансаортального кровотока.

Таблица 2. Сроки проведения вмешательств у больных с АС (АНА/АСС, 2014)

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
ПАК рекомендовано пациентам, имеющим симптомы, с тяжелым АС и высоким градиентом давления, у которых симптомы были в анамнезе или возникали при физической нагрузке (стадия D1)	I	B
ПАК рекомендовано бессимптомным пациентам с тяжелым АС (стадия C2) и ФВ ЛЖ <50%	I	B
ПАК показано пациентам с тяжелым АС (стадия C или D), которым планируется оперативное вмешательство на сердце по другим причинам	I	B
ПАК целесообразно выполнять бессимптомным пациентам с очень тяжелым АС (стадия C1, скорость трансаортального кровотока $\geq 5$ м/с) и низким операционным риском	IIa	B
ПАК целесообразно выполнять бессимптомным пациентам с тяжелым АС (стадия C1), если у них снижена толерантность к физической нагрузке или падает артериальное давление при нагрузке	IIa	B
ПАК целесообразно проводить пациентам, имеющим симптомы, с тяжелым АС (с площадью отверстия АК $\leq 1,0$ см <sup>2</sup> ) со сниженным трансклапанном кровотоком/низким градиентом давления и ФВ ЛЖ <50% (стадия D2), если при стресс-тестировании с низкой дозой добутамина скорость трансаортального кровотока $\geq 4,0$ м/с, $\Delta P \geq 40$ мм рт. ст.	IIa	B
ПАК может быть выполнено пациентам, имеющим симптомы, при тяжелом АС со сниженным кровотоком/градиентом давления (стадия D3), с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ , с нормальным артериальным давлением, если клинические, гемодинамические и структурные данные подтверждают, что обструкция клапана является наиболее вероятной причиной возникновения симптомов	IIa	C
ПАК целесообразно проводить пациентам с АС средней тяжести (стадия B) при скорости кровотока 3,0-3,9 м/с, если им планируется операция на сердце по другим показаниям	IIa	C
Проведение ПАК может быть рассмотрено у бессимптомных пациентов с тяжелым АС (стадия C1) при быстром прогрессировании заболевания и низким операционном риске	IIb	C

Примечание. ПАК — протезирование АК.

# Современные аспекты ведения кардиологических пациентов: как обеспечить эффективность и доступность лечения

**Современные стандарты ведения кардиологических больных предполагают использование достаточно сложных схем лечения, каждый компонент которого важен. В связи с этим необходимо прикладывать все усилия, чтобы пациенты сохраняли приверженность к длительному приему препаратов, и одним из главных условий успеха является доступность терапии. Проблема обеспечения эффективного и доступного лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в соответствии с мировыми стандартами был посвящен круглый стол, который прошел 21-23 сентября в г. Киеве в рамках XVII Национального конгресса кардиологов.**

Доктор медицинских наук, профессор Лилиана Николаевна Бабий (отдел инфаркта миокарда и восстановительного лечения ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины) посвятила свой доклад дополнительным возможностям в улучшении течения ишемической болезни сердца (ИБС).



Пациенты с ИБС помимо лечения, направленного на уменьшение проявления симптомов стенокардии (антиангинальные/антиишемические препараты, миокардиальные ци-

топротекторы, реваскуляризация миокарда), получают многокомпонентную терапию для снижения риска осложнений и улучшения прогноза. С этой целью применяются антитромбоцитарные, гиполипидемические средства,  $\beta$ -адреноблокаторы, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Крайне важно, чтобы терапия, назначенная таким больным в стационаре, продолжалась и после перехода под наблюдение семейных врачей, терапевтов, кардиологов по месту жительства. Отдельно следует сказать о пациентах, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ): у них отмена жизненно важных препаратов однозначно сопряжена с развитием тяжелых осложнений, которые могут иметь фатальный исход.

Результаты исследования, проведенного в отделе инфаркта миокарда и восстановительного лечения, показывают, что у большинства (57%) пациентов с острым ИМ во время коронарографии обнаруживается двух- или трехсосудистое поражение коронарных артерий. Поскольку в срочном порядке выполняются стентирование только инфаркт-зависимой артерии, можно сделать вывод, что у большого количества пациентов после ИМ сохраняется морфологическая основа для возникновения ишемии миокарда. Это обуславливает высокий риск возникновения приступов стенокардии, которые значительно ухудшают качество жизни пациентов, снижая толерантность к физическим нагрузкам и ограничивая повседневную активность. У этих больных большое значение имеет назначение адекватной антиишемической терапии, и лечащий врач должен быть уверен, что он использовал все возможности для уменьшения эпизодов ишемии, особенно если отмечается недостаточная эффективность антиангинальных препаратов первого ряда. Кроме того,

пациенты, особенно пожилого возраста, могут иметь сопутствующие заболевания, исключающие возможность назначения  $\beta$ -адреноблокаторов. В таких ситуациях следует рассмотреть назначение метаболитической терапии, в частности триметазидина. Триметазидин, способствуя увеличению количества молекул АТФ на одну потребляемую молекулу кислорода, улучшает баланс между потребностью миокарда в кислороде и его поступлением. Помимо устранения дефицита внутриклеточного уровня АТФ, возникающего в условиях ишемии миокарда, триметазидин участвует в утилизации свободных жирных кислот, что способствует восстановлению структурной целостности клеточных мембран. Триметазидин можно назначать в дополнение к стандартной терапии ИБС или как альтернативу  $\beta$ -адреноблокаторам при их непереносимости или наличии противопоказаний.

Эффекты триметазидина изучены в многочисленных исследованиях, посвященных поиску путей оптимизации метаболизма в миокарде, и их результаты демонстрируют широкие возможности, связанные с применением этого препарата. Известно, что у пациентов со стабильной стенокардией триметазидин уменьшает потребление нитратов. Так, в исследовании К. Маколкина и соавт. (2004) этот показатель снизился в 3 раза на фоне терапии триметазидином. Установлено, что триметазидин обладает не только антиангинальным, но и дополнительными полезными эффектами, имеющими важное значение для пациентов с ИБС. Например, в исследовании G. Fragasso и соавт. (2003) продемонстрировано улучшение функции левого желудочка (ЛЖ), метаболизма глюкозы и эндотелиальной функции у пациентов с сахарным диабетом (СД) и ишемической кардиомиопатией при приеме триметазидина.

Триметазидин хорошо известен украинским врачам, а с появлением генерического препарата (Тридуктан МВ) круг пациентов, которым можно проводить эффективную метаболитическую терапию, существенно расширился. Лектор подчеркнула, что пациенты с ИБС относятся к категории высокого риска, поэтому крайне важно обеспечить влияние на все дополнительные факторы риска, которые обнаруживаются при сборе анамнеза или проведении дополнительных исследований. К таким факторам риска относятся: нарушения углеводного и липидного обмена, ожирение, повышенное артериальное давление (АД), нарушение почечной функции, хронический стресс и т. д.

Доктор медицинских наук Лариса Анатольевна Мищенко (отдел гипертонической болезни сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины) в своем докладе «Как уменьшить риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией?» также подчеркнула необ-



ходимость всестороннего влияния на факторы риска. Артериальная гипертензия (АГ) – наиболее значимый и широко распространенный фактор риска развития тяжелых ССЗ: примерно в 60% случаев ИБС и инсульты протекают на фоне повышенного АД, поэтому его эффективный контроль – неотъемлемая часть лечебной стратегии, направленной на улучшение прогноза.

Согласно результатам метаанализа 123 исследований с участием 613815 пациентов, снижение АД на 10 мм рт. ст. уменьшает риск развития сердечно-сосудистых осложнений на 20%, ИБС – на 17%, инсульта – на 27%, сердечной недостаточности (СН) – на 28%, смерти от всех причин – на 13% (D. Ettehad et al., 2016). На сегодня для общей популяции больных АГ в качестве целевых определены значения систолического АД (САД)  $\leq 140$  мм рт. ст. Предметом дискуссий является вопрос о целесообразности более интенсивного снижения АД, и остроту ему придают результаты исследования SPRINT, согласно которым достижение уровня САД  $< 120$  мм рт. ст. обеспечило ряд преимуществ в виде уменьшения уровня общей смертности на 27%, сердечно-сосудистой смертности – на 43% и риска развития СН – на 38% по сравнению со снижением САД  $< 140$  мм рт. ст. Однако для реальной клинической практики в настоящее время более актуальной является проблема достижения общепринятых на данный момент целевых значений АД. Эта проблема особенно актуальна в странах Восточной Европы, но даже по сравнению с ними ситуация в Украине выглядит крайне неблагоприятной: по данным эпидемиологических исследований, в нашей стране эффективный контроль АД достигается в 16% случаев и только 51% пациентов информированы о своем заболевании (Е.А. Кваша, 2016).

Неудовлетворительный контроль АД и высокий уровень ССЗ в эру создания высокоэффективных антигипертензивных препаратов, обладающих не только выраженным и длительным действием, но и ценными органопротекторными эффектами, – факт, свидетельствующий

о врачебной инертности и отсутствии у пациентов чувства ответственности за собственное здоровье. Между тем сегодня мы можем назначать удобные фиксированные комбинации современных антигипертензивных средств, которые обеспечивают контроль АД на протяжении суток и снижают вероятность и выраженность поражений органов-мишеней. Одной из них является комбинация блокатора РАС и антагониста кальция (АК).

Преимущества данной комбинации во влиянии на прогноз были продемонстрированы, в частности, в исследовании ACCOMPLISH. В этом исследовании применение комбинации блокатора РАС и АК амлодипина оказалась эффективнее в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти по сравнению с комбинацией того же блокатора РАС и диуретика гидрохлортиазида (разница в снижении конечной точки составила 20%). Учитывая многочисленные органопротекторные свойства блокаторов РАС и амлодипина, а также взаимопотенцирующий эффект при сочетанном применении этих препаратов, мы можем обеспечить достижение целевых уровней АД у большинства пациентов с АГ, эффективную профилактику поражений органов-мишеней и, следовательно, улучшение прогноза.

Однако нельзя упускать из поля зрения еще один важный момент: достаточно высокий резидуальный риск сердечно-сосудистых осложнений при воздействии только на один фактор риска. Оптимальной тактикой ведения больных АГ является активное выявление и коррекция всех факторов риска, и одним из наиболее распространенных является гиперхолестеринемия. В свете этой проблемы все большее значение приобретает терапия статинами, применение которых с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий является сегодня общепринятым стандартным подходом, и, кроме того, гиполипидемическую терапию можно рассматривать для первичной профилактики ССЗ у больных АГ высокого риска. Данная рекомендация основана на результатах рандомизированных контролируемых исследований, в которых показано, что одновременное воздействие на уровень АД и холестерина (ХС) липопропротеидов низкой плотности (ЛПНП) приводит к дополнительному значимому снижению риска. Достаточно вспомнить о таких наиболее крупных в области изучения АГ исследованиях, как ASCOT-LLA (10 380 пациентов) и HOPE-3 (12 705 пациентов). В первом было показано, что добавление статина в схему терапии на протяжении 3 лет пациентам высокого риска существенно улучшает их прогноз, снижая риск инсульта на 27%, сердечных катастроф – на 29%, сердечно-сосудистых осложнений – на 21% (P.S. Sever et al., 2003).

Результаты исследования HOPE-3 продемонстрировали целесообразность назначения статинов больным с умеренным риском. Так, применение розувастатина (10 мг) на протяжении 5 лет приводило к снижению уровня ХС ЛПНП на 26,5%, что, в свою очередь, обуславливает снижение риска развития инсульта и ИМ на 30 и 35% соответственно (S. Yusuf et al., 2016).

Практически двукратное снижение риска кардиоваскулярных осложнений констатировали авторы недавней работы, проведенной в США, в которой проанализированы результаты 14 крупных обсервационных исследований (102 773 пациента). Общий период наблюдения составил 32 года. Оказалось, что комбинация генетически обусловленного снижения ХС ЛПНП (на 1 ммоль/л) и САД (на 10 мм. рт. ст.) снижает риск развития сердечно-сосудистых катастроф на 86,1%. Исследователи подтвердили, что повышенные уровни САД и ХС ЛПНП являются этиологическими факторами развития ССЗ и одновременное воздействие на эти факторы обеспечивает более значимое снижение риска по сравнению с коррекцией только одного из них. Очевидно также, что риск кардиоваскулярных осложнений можно значительно уменьшить, если контролировать САД и ХС ЛПНП длительно, начиная с молодого возраста (В.А. Ferrence et al., 2016).

Безусловно, усиление влияния на прогноз при совместном применении антигипертензивных препаратов и статинов происходит вследствие одновременного обеспечения нескольких важных эффектов, включая профилактику поражений органов-мишеней и уменьшение выраженности оксидативного стресса. Однако большую роль играют также и общие плейотропные эффекты – снижение выраженности системного воспаления и эндотелиальной дисфункции.

Результаты уже упоминавшегося исследования ASCOT-LLA позволяют сделать еще один важный вывод: выбор антигипертензивных препаратов влияет на превентивный эффект статинотерапии. Установлено, что добавление статина к терапии блокатором PАС и амлодипином приводило к снижению риска осложнений на 53%, тогда как в группе пациентов, принимавших β-адреноблокатор и диуретик, статинотерапия не обеспечила достоверного дополнительного влияния на кардиоваскулярный риск (P.S. Sever et al., 2006).

Таким образом, проведение комплексной терапии, включающей современную антигипертензивную комбинацию (блокатор PАС + АК амлодипин) и статинов, позволит эффективнее влиять на кардиоваскулярный риск у пациентов с АГ, нуждающихся в медикаментозной профилактике осложнений.

Это подтверждают и результаты исследования, проведенного в отделе гипертонической болезни, в ходе которого изучали эффекты сочетанного применения фиксированной комбинации валсартана и амлодипина (препарат Дифорс) и розувастатина (Кливас) (Л.А. Мищенко и соавт., 2016). Пациенты были рандомизированы на две группы: в первой группе принимали только антигипертензивную комбинацию, во второй к этой терапии добавляли розувастатин (вечерний прием препарата). Согласно полученным результатам

в обеих группах было достигнуто приблизительно одинаковое снижение АД при офисном измерении и при суточном мониторинге. Однако у пациентов, дополнительно принимавших статины, наблюдалось более выраженное снижение АД в ночное время (разница составляла 3 мм рт. ст.).

Кроме того, отмечено позитивное влияние сочетанного приема комбинации валсартан + амлодипин (Дифорс) и розувастатина (Кливас) на уровни маркеров системного воспаления (С-реактивный белок, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-α), которые достоверно уменьшались.

Через 6 мес терапии у пациентов первой группы были зарегистрированы изменения, свидетельствующие об органопротекторных эффектах терапии: регресс

гипертрофии ЛЖ (уменьшение индекса массы миокарда), увеличение скорости клубочковой фильтрации и уменьшение выраженности микроальбуминурии.

Наблюдение длилось 6 мес, и на протяжении этого периода пациенты сохраняли высокую приверженность к лечению. В результате большинство больных (70%) достигли целевого уровня АД и столько же – целевых значений ХС ЛПНП.

Таким образом, одновременный прием современной фиксированной антигипертензивной комбинации, включающей валсартан и амлодипин, в сочетании с розувастатином, позволяет эффективно воздействовать на основные патогенетические звенья атеросклероза и обеспечивает органопротекцию. Такой подход

означает возможность изменения течения ССЗ и улучшения прогноза больных.

Участники круглого стола отметили, что в нынешней непростой экономической ситуации важным является социально ответственное поведение бизнеса – от этого выигрывают не только пациенты, но и общество в целом. Компания «Фарма Старт» относится именно к таким производителям. В рамках проходящей социальной программы увеличена доступность для украинских пациентов препаратов Диокор Соло, Диокор, Дифорс, Кливас и Тридуктан МВ, что расширяет возможности в области контроля АД и гиперхолестеринемии у пациентов высокого риска, а также симптомов стенокардии у больных ИБС.

Подготовила **Наталья Очеретяная**  
CARD-PUB-112016-016

37

## ТРИДУКТАН МВ

триметазидин МВ 35 мг

### Энергия для сердца



- лидер продаж в 2015г.<sup>1</sup>
- снижает частоту приступов стенокардии<sup>2</sup>
- доступнее благодаря социальной программе<sup>3</sup>



**acino**

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

**ФАРМАСТАРТ**

1. По количеству проданных упаковок среди препаратов триметазидина, 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 TRIumetazidine 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, покрытие пленочной оболочкой, с модифицированным высвобождением по 35 мг № 60 (20x3) в блистерах в пачке. Состав: 1 таблетка содержит триметазидина дигидрохлорида 35 мг. Фармакотерапевтическая группа. Кардиологические препараты. Триметазидин. Код АТС С01Е В15. Фармакологическое действие. Триметазидин предупреждает уменьшение внутриклеточного уровня АТФ, обеспечивая тем самым надлежащее функционирование ионных насосов и трансмембранного натриево-калиевого потока при сохранении клеточного гомеостаза. Триметазидин тормозит β-окисление жирных кислот, блокируя длинноцепочечную 3-кетотил-КоА-тиолазу (3-KAT), 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, головокружение, 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 АСІНО (Швейцария). Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских учреждений и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

# КОНКОР



## ОРИГІНАЛЬНИЙ БІСОПРОЛОЛ



### Керує подіями



- Для лікування пацієнтів з АГ, ХСН, ІХС (стенокардією)<sup>1</sup>
- Забезпечує ефективне зменшення симптомів ІХС<sup>2</sup>, ХСН<sup>3</sup>
- Покращує прогноз у пацієнтів з ХСН<sup>3</sup>



Коротка інструкція для медичного застосування препаратів Конкор і Конкор Кор. Склад: 1 таблетка містить 2,5 мг (Конкор Кор), 5 або 10 мг (Конкор) бісопрололу фумарату. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група: селективні блокатори бета-адренорецепторів. Фармакологічні властивості. Селективний бета1-адреноблокатор. Чинить антиангіальну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні за рахунок зменшення ЧСС і зниження серцевого викиду і зниження артеріального тиску, збільшує постачання міокарда киснем за рахунок зменшення кінцево-діастолічного тиску і подовження діастолі. Показання: АГ, ІХС (стенокардія), ХСН. Протипоказання. Гостра серцева недостатність або декомпенсація, що потребує інотропної терапії; кардіогенний шок; атріовентрикулярна блокада II і III ступеня (за винятком такої у пацієнтів зі штучним водієм ритму); синдром слабкості синусового вузла; синоатріальна блокада; симптоматична брадикардія; симптоматична артеріальна гіпотензія; тяжка форма бронхіальної астми; пізні стадії порушення периферичного кровообігу або хвороби Рейно; феохромоцитома, що не лікувалася; метаболічний ацидоз; підвищена чутливість до компонентів препарату. Побічні реакції: брадикардія (у пацієнтів із ХСН), ознаки погіршення серцевої недостатності (у пацієнтів із ХСН); запаморочення, головний біль; нудота, блювання, діарея, запор; відчуття холоду або оніміння кінцівок, артеріальна гіпотензія; астенія, стомлюваність. Категорія відпуску. За рецептом. Р. п. МОЗ України: №UA/3322/01/02, №UA/3322/01/03 від 08.04.2013, №UA/3322/01/01 від 30.04.2015. Виробник: Мерк КГаА, Німеччина. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909.

АГ — артеріальна гіпертензія, ІХС — ішемічна хвороба серця, ХСН — хронічна серцева недостатність.

1. Інструкція для медичного застосування препаратів Конкор і Конкор Кор. 2. TIBBS Study. Von Armin et al. — J Am Coll Cardiol 1995; 25: 231–8. 3. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. — Lancet 1999; 353; 9–13.

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

Е.А. Коваль, д. мед. н., профессор, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

# Регуляция адренергического тонуса как фундаментальная предпосылка эффективной антигипертензивной терапии: ключевая роль бета-блокаторов

**Место бета-адреноблокаторов (БАБ) в лечении пациентов с артериальной гипертензией (АГ) не раз становилось предметом дискуссий. С появлением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонистов кальция (АК), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) БАБ и диуретики как традиционные средства стали отходить на второй план и получили роль препаратов сравнения.**

При детальном изучении отдельных форм АГ исследователи часто задавались вопросом: а есть ли вообще место для БАБ в терапии АГ?

## Позиции БАБ в современных экспертных рекомендациях

В рекомендациях Национального института совершенствования клинической практики Великобритании (NICE) по лечению взрослых пациентов с АГ [2] указано, что БАБ не являются предпочтительными препаратами для терапии АГ, однако их можно применять у пациентов более молодого возраста, особенно:

- при непереносимости или наличии противопоказаний к приему ИАПФ или БРА;
- у женщин детородного возраста;
- у лиц с признаками повышенной симпатической активности.

Что касается последней категории, то таких пациентов — значительное количество. В остальных случаях БАБ рекомендованы в качестве четвертого препарата в комбинации при резистентной АГ. Если терапия начинается с БАБ, и требуется присоединение еще одного антигипертензивного препарата, то вторым препаратом должен быть АК (предпочтение перед тиазидными диуретиками) для снижения риска развития сахарного диабета.

Вместе с тем следует отметить, что рекомендации NICE формируются не только на основании доказательств эффективности и безопасности, но и с учетом фармакоэкономических данных. ИАПФ и АК обеспечивают высокую эффективность, но являются относительно дорогостоящими. Диуретики при достаточно высокой эффективности характеризуются самой низкой стоимостью. Поэтому, исходя из фармакоэкономического анализа, составители рекомендаций NICE 2011 года сделали вывод о том, что антигипертензивная терапия должна основываться на назначении ИАПФ, АК и диуретиков, а БАБ следует переместить на третье-четвертое место.

Американские эксперты в данном вопросе занимают противоречивую позицию. В рекомендациях восьмого Объединенного национального комитета (JNC8) [3] в качестве препаратов первой линии для общей неафроамериканской популяции, включая лиц с сахарным диабетом, предписано начинать терапию с тиазидного диуретика, АК, ИАПФ или БРА (рекомендация умеренной силы — уровень доказательств В). БАБ же не рекомендованы на основании результатов исследования LIFE, в котором на фоне терапии БАБ (атенололом) было зарегистрировано большее количество событий комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт), чем при приеме БРА, преимущественно за счет инсультов. Однако в том же документе указано, что в других сравнительных исследованиях БАБ не отличались от представителей рекомендованных классов первой линии по эффективности, или же данных недостаточно, чтобы сопоставить клинические эффекты.

Рекомендации Европейского общества кардиологов [4] и Национальные украинские рекомендации по лечению АГ ставят БАБ в один ряд с другими препаратами первой линии (ИАПФ, БРА, АК и диуретиками) и предлагают их для начала или продолжения лечения АГ в режиме монотерапии или в комбинациях (класс рекомендаций I, уровень доказательств А).

В последние годы велись дискуссии об ограничении применения БАБ у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) и перенесенным ИМ. Активное обсуждение в научном сообществе вызвала публикация результатов обсервационного исследования S. Bangalore и соавт. [5]. Сопоставление исходов при продолженном наблюдении за тремя когортами пациентов из регистра REACH (перенесенный ИМ, 14 043 пациента; диагноз ИБС без ИМ, n=12012 и только факторы риска ИБС, n=18653) показало, что применение БАБ не ассоциировалось со снижением риска наступления комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт). Авторы исследования отметили, что полученные результаты согласуются с действующими рекомендациями Американской ассоциации сердца и Американского колледжа кардиологов по вторичной профилактике у пациентов с ИБС. Терапия БАБ настоятельно рекомендуется (класс рекомендаций I) для лечения пациентов с сердечной недостаточностью (СН), ИМ или острым коронарным синдромом (ОКС) длительностью до 3 лет после перенесенного ИМ, но более продолжительная терапия получила рекомендацию класса IIa [6]. Кроме того, рекомендация по применению БАБ у всех остальных пациентов с коронарными и другими сосудистыми заболеваниями была понижена до класса IIb. Подобным образом в европейских рекомендациях по вторичной профилактике длительная терапия БАБ рекомендуется только у пациентов со сниженной систолической функцией левого желудочка — ЛЖ (класс рекомендаций I) [7].

Вместе с тем сами же авторы исследования отмечают отсутствие данных о том, какие именно БАБ назначались пациентам в рамках регистра REACH. Рекомендации по выбору конкретных БАБ есть только в отношении пациентов с СН, но не с АГ. В период проведения исследования S. Bangalore и соавт. вторым БАБ по частоте назначений в США был атенолол — не лучший вариант для длительной терапии, который в настоящее время не рекомендован даже больным, перенесшим ОКС, после публикации результатов классического метаанализа N. Freemantle еще в конце 1990-х годов [8].

## Симпатическая гиперактивация: от ранней стадии АГ до ремоделирования сердца

Не вызывает сомнения физиологическая роль автономной нервной системы в регуляции сердечно-сосудистых функций и контроле артериального давления (АД), как в состоянии покоя, так и при адаптивном ответе на действие средовых стимулов. **Одной из самых очевидных и признанных в кардиологии является гипотеза о том, что происхождение, прогрессирование и исходы АГ связаны с дисфункцией автономного контроля сердечно-сосудистой системы, и особенно с аномальной активацией симпатического отдела [9].** Эта гипотеза была подтверждена в экспериментальных и клинических исследованиях. Прямые доказательства ранней активации симпатической нервной системы (СНС) получены в исследованиях у лиц с высоким нормальным АД, с АГ в молодом возрасте, со скрытой АГ, с АГ «белого халата».

Аномально высокие уровни циркулирующих в крови адренергических нейротрансмиттеров — норэпинефрина и эпинефрина — были

выявлены в нескольких исследованиях у нормотензивных детей и подростков с семейным анамнезом АГ [10].

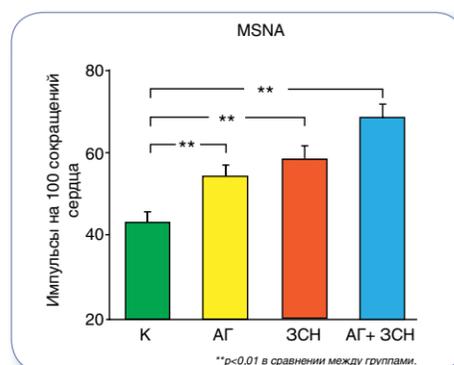
Надежным методом оценки симпатического тонуса является измерение мышечной активности симпатического нерва — muscle sympathetic nerve activity (MSNA), которое стало относительно доступным после появления современных усовершенствованных методов оценки. Сегодня это разновидность микронейрографии с регистрацией импульсов в постганглионарных симпатических волокнах соматических нервов, например n. peroneus, в состоянии покоя и при активации барорефлексов. В исследовании G. Seravalle и соавт. [11] показано достоверное усиление MSNA у лиц с высоким нормальным АД по отношению к лицам с нормальным или оптимальным АД: 51,3±2,0 против 40,3±2,3 и 41,1±2,6 импульса на 100 сокращений сердца соответственно; p<0,01. И это усиление симпатической активности, по мнению авторов, может быть вовлечено наряду с другими факторами в прогрессирование состояния от прегипертензии до клинически явной АГ.

Подобная закономерность наблюдалась в микронейрографических исследованиях у пациентов со скрытой АГ и АГ «белого халата»: амплитуда и частота всплесков активности симпатического нерва были достоверно выше по сравнению с нормотензивным контролем [12-14].

**Что касается стадий АГ с поражением органов-мишеней, то усиление влияния СНС убедительно доказано у пациентов, у которых развивается гипертрофия ЛЖ или застойная СН (ЗСН) [15, 16]. Самый высокий тонус СНС наблюдался у пациентов с комбинацией АГ и ЗСН (рис. 1).**

В исследовании G. Grassi и соавт. [17] впервые было показано достоверное усиление MSNA у пациентов с нелеченной АГ и диастолической дисфункцией ЛЖ (+28,9%; p<0,05 по сравнению с лицами с сопоставимым повышением АД, но без диастолической дисфункции). Обсуждается, что симпатическая гиперактивация, которая предположительно связана с нарушением барорефлексов, может обуславливать повышение сердечно-сосудистого риска у пациентов с диастолической СН.

Прямые и непрямые показатели нейроадренергической функции указывают на роль гиперактивации СНС в развитии и прогрессировании почечной недостаточности у пациентов с АГ. G. Grassi и соавт. [18] продемонстрировали достоверную обратную



**Рис. 1. Средние показатели MSNA у здоровых нормотензивных лиц группы контроля (К), пациентов с АГ, ЗСН или сочетанием АГ с ЗСН. Адаптировано по G. Mancía, G. Grassi [9] в модификации**



Е.А. Коваль

корреляцию между снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и показателем MSNA (r=-0,59; p<0,0001).

Наконец, получены данные о том, что устойчивая к терапии АГ также является состоянием симпатической гиперактивации, более выраженной по магнитуде, чем у пациентов с контролируемой АГ [19]. В исследовании у пациентов среднего возраста (58,6±2,1 года) с резистентной АГ, которые принимали в среднем по 4,6±0,3 антигипертензивных препарата, показатели АД были достоверно выше (172,2±1,7/100,7±1,2 мм рт. ст.), чем у нормотензивных лиц группы контроля (132,1±1,3/82,1±0,9 мм рт. ст.) и у лиц с контролируемой АГ (135,5±1,2/83,6±0,9 мм рт. ст.; p<0,01). Это сопровождалось достоверным повышением показателя MSNA, скорректированного по частоте сердечных сокращений (ЧСС): 87,8±2,0 против 46,8±2,6 и 59,3±1,7 импульса на 100 сокращений сердца соответственно (p<0,01). По данным регрессионного анализа повышение MSNA, наблюдаемое у пациентов с резистентной АГ, достоверно ассоциировалось с гемодинамическими, гормональными и метаболическими переменными, включая уровень альдостерона в плазме. Таким образом, нарушенные барорефлекторные механизмы наряду с гемодинамическими и нейрогуморальными факторами могут лежать в основе феномена резистентной АГ.

**В настоящее время доказана не только ключевая роль симпатической гиперактивации в патогенезе АГ, но и прямое негативное влияние на прогноз. В нескольких исследованиях у разных категорий пациентов хроническая СН (ХСН), почечная недостаточность, инсульт) показано увеличение смертности и частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при повышении уровня различных маркеров активации СНС — норэпинефрина в плазме, норэпинефрина в миокарде и показателя MSNA [9].**

Основным эффектом БАБ является защита органов-мишеней от симпатической гиперактивации, которой, по современным представлениям, отводится главная роль в патогенезе эссенциальной АГ (рис. 2). **В свете вышеизложенного представляется рациональной идея раннего включения БАБ в базисную терапию АГ с целью хронического подавления СНС и улучшения прогноза.**

По данным недавно опубликованного метаанализа 68 рандомизированных контролируемых исследований [20], терапия БАБ не уступала по влиянию на смертность и частоту наступления нефатальных конечных точек сердечно-сосудистого континуума терапии другими антигипертензивными препаратами по сравнению с плацебо (рис. 3). В пяти исследованиях с участием в общей сложности более 18 тыс. пациентов БАБ достоверно снижали частоту развития инсультов (на 23%), ИБС (на 12%) и сердечно-сосудистую смертность (на 15%). По данным двух исследований, на фоне приема БАБ на 43% уменьшился риск развития СН. Авторы метаанализа сделали выводы в пользу традиционной точки зрения: снижение АД, независимо от того, какими препаратами оно достигается, приводит к уменьшению частоты осложнений. БАБ, как и другие антигипертензивные препараты, положительно влияют на прогноз.

Продолжение на стр. 38.

Е.А. Коваль, д. мед. н., профессор, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

## Регуляция адренергического тонуса как фундаментальная предпосылка эффективной антигипертензивной терапии: ключевая роль бета-блокаторов

Продолжение. Начало на стр. 37.

### Симпатическая активация и риск развития фибрилляции предсердий

Автономная нервная система, особенно баланс адренергического/холинергического тонуса, оказывает отчетливое влияние на риск развития фибрилляции предсердий (ФП). В предсердиях катехоламины могут изменить любой из электрофизиологических механизмов инициации и поддержания ФП. Катехоламины могут вызвать мембранные потенциалы в фазу после деполяризации, усиливая ток ионов  $Ca^{2+}$  и влияя на последующий обмен  $Na^+ - Ca^{2+}$ , а также усиливая автоматизм. Они также могут влиять на механизм re-entry, изменяя возбудимость и проводимость в большей мере, чем терминальную реполяризацию или рефрактерный период. До сих пор не ясно, какие из механизмов являются доминирующими в развитии ФП. Вероятно, это зависит от конкретного заболевания сердца и адренергического тонуса. Например, известно, что СН как основная причина ФП вызывает адренергическую активацию и адаптационные изменения – электрофизиологическое ремоделирование предсердий, нарушения кальциевого гомеостаза [21].

БАБ применяются для лечения пациентов с ФП преимущественно в рамках стратегии контроля частоты желудочковых сокращений за счет эффекта замедления атриовентрикулярного проведения. Однако БАБ также способны уменьшать частоту развития ФП, особенно у пациентов с СН или после операций на сердце, когда адренергический тонус повышен. Постоянная терапия БАБ ремоделирует предсердия, увеличивая рефрактерный период, что сопряжено с антиаритмическим действием. Более того, механизмы подавления ФП под действием БАБ могут ассоциироваться с угнетением аритмогенного тока  $Ca^{2+}$  в совокупности с эффектами адаптации к терапии. Лучшее понимание контроля и вовлечения адренергической системы в базовые механизмы развития ФП

при разных заболеваниях сердца может способствовать оптимизации терапии [21].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению ФП в разделе «Фармакологический контроль ритма» указано, что БАБ могут быть особенно полезными при высоком адренергическом тонусе или симптомной ишемии миокарда, которые часто ассоциируются с ФП. Постоянная терапия БАБ в ряде исследований показала себя как эффективная и безопасная в сравнении с плацебо и дигоксином. В крупном исследовании AFFIRM БАБ успешно применялись для жесткого контроля ритма [22].

Другие антигипертензивные препараты также могут влиять на риск развития ФП. Предполагается, что блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) обладают преимуществами, обусловленными их влиянием на предсердное ремоделирование. Вместе с тем некоторые данные указывают на сопоставимый эффект снижения риска развития ФП у пациентов с АГ на фоне длительного приема БАБ. Так, в исследовании по типу «случай-контроль» проанализированы данные 4661 пациента с ФП и 18 642 больных, подобранных по характеристикам лиц контрольной группы из популяции более 680 тыс. пациентов, получающих лечение АГ у врачей первичной практики в Великобритании [23]. Анализ проводился с целью сравнения риска развития ФП среди гипертоников, которые принимали ИАПФ, БРА или БАБ, с референтной группой пациентов, получавших АК (АК выбраны для сравнения, поскольку способны усиливать симпатическую активацию). В результате снижение риска получено во всех подгруппах по сравнению с терапией только АК:

- ИАПФ – отношение шансов (ОШ) 0,75; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,65 до 0,87;
- БРА – ОШ 0,71; ДИ 0,57-0,89;
- БАБ – ОШ 0,78; ДИ 0,67-0,92.

Таким образом, длительная терапия БАБ обеспечивает такой же профилактический эффект в отношении развития ФП, как и блокаторы РАС.

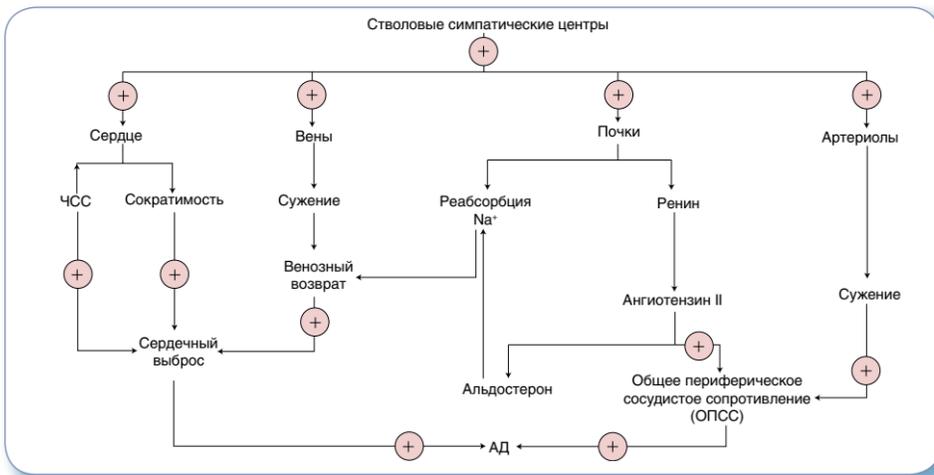


Рис. 2. Активация СНС и патогенез АГ (по J.B. Young, L. Landsberg, P. Sleight и соавт. Scientific Foundations of Cardiology, London, Heinemann, 1981 в модификации)

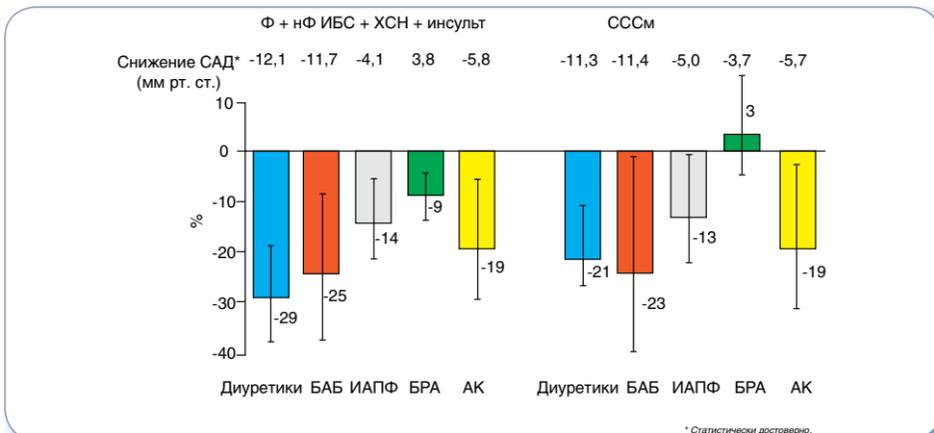


Рис. 3. Относительное снижение риска фатальных (Ф) и нефатальных (нФ) осложнений (СССм) при снижении систолического АД (САД) на фоне терапии различными антигипертензивными препаратами (диаграмма построена по данным метаанализа С. Thomopoulos и соавт. [20])

Наименее связанным с адренергической стимуляцией долгое время считается процесс фиброза миокарда, неразрывно связанный с длительным существованием АГ с последующим возникновением СН с сохраненной фракцией выброса (сФВ). Хотя ни один из классических нейромодулирующих классов препаратов в лечении АГ не продемонстрировал столь же явных прогностических успехов в терапии СН с сФВ, БАБ традиционно исключаются из этого перечня, уступая дорогу модуляторам РАС, поскольку они прямо подавляют профибротический потенциал ангиотензина II и альдостерона. Однако картина патогенеза кардиального фиброза, судя по последним фундаментальным данным 2016 года [24], значительно отличается от устоявшегося моновекторного подхода. Известно, что хроническая стимуляция симпатической системы ведет не только к гипертрофии миокарда, но и к фиброзу. Умеренная стимуляция  $\beta_2$ -адренорецепторов повышает уровень цАМФ, подавляя синтез и секрецию различных форм коллагена. Кроме того, такая стимуляция ингибирует преобразование кардиальных фибробластов в миофибробласты, индуцируемое мощным профибротическим цитокином TGF  $\beta$ . Иным недавно открытым механизмом является усиление продукции  $\beta$ -аррестина, особенно в сердцах лиц с АГ и начальной систолической дисфункцией ЛЖ. Таким образом, мы опять возвращаемся к концепции селективной  $\beta_1$ -блокады с сохранением физиологических колебаний в стимуляции  $\beta_2$ -адренорецепторов, что достигается назначением селективных  $\beta_1$ -БАБ, в частности того же бисопролола (Конкор).

В настоящее время ученые работают над терапевтической стратегией селективного подавления данных цитокинов, однако прием множества препаратов узконаправленного действия – это зачастую прямой путь скорее к полипрагмазии, чем к приверженности к клинически эффективной полипотентной базисной терапии, хотя индивидуально он, несомненно, будет эффективен при правильной стратификации больных.

В заключение следует перечислить клинические состояния и сопутствующие заболевания у пациентов с АГ, при которых терапия БАБ обеспечивает доказанные преимущества или не имеет альтернативы:

- перенесенный ИМ;
- стенокардия;
- тахикардия;
- все формы ФП (пароксизмальная, персистирующая, постоянная);
- ХСН с систолической дисфункцией;
- глаукома;
- беременность (в первую очередь бисопролол);
- ОКС;
- тиреотоксикоз и заместительная терапия тиреоидными гормонами при наличии АГ;
- мигрень;
- эссенциальный тремор;
- периоперационная АГ;
- избыточный прессорный ответ на нагрузку и стресс (гиперреактивность СНС);
- ортостатическая АГ;
- аневризма аорты;
- после аортокоронарного шунтирования.

При лечении АГ достижение эффекта во многих случаях зависит от применения комбинации препаратов. У всех препаратов есть преимущества и недостатки, требующие индивидуализации терапии. Что касается роли БАБ в лечении пациентов с АГ, то на основании рассмотренной доказательной базы можно сделать следующие выводы.

– Исходя из современных представлений о патогенезе эссенциальной АГ, подавление симпатической гиперактивации путем раннего назначения БАБ является фундаментальной предпосылкой эффективной антигипертензивной терапии.

– Назначение БАБ, в том числе в качестве стартовой терапии АГ, имеет под собой убедительную доказательную базу, в том числе в отношении влияния на прогноз и выживаемость пациентов, и рекомендуется Европейским обществом кардиологов наряду с другими препаратами первой линии.

– В ряде клинических ситуаций, таких как сочетание АГ с ИБС, ХСН, патологией щитовидной железы, БАБ обладают неоспоримыми преимуществами.

– Применение кардиоселективных БАБ, таких как бисопролол (Конкор), позволяет избежать побочных эффектов, связанных с периферической блокадой  $\beta_2$ -адренорецепторов.

### Литература

1. Воронков Л.Г. Пациент із ХСН в Україні: аналіз даних популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS / Л.Г. Воронков // Серцева недостатність. – 2012. – № 1 (1). – С. 8-13.
2. Hypertension in adults: diagnosis and management // NICE guidelines [CG127]. – 2011 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg127/chapter/1-Guidance>.
3. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC8) / [P.A. James, S. Oparil, B.L. Carter et al.] // JAMA. – 2013. – № 311. – P. 507-520.
4. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / [G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al.] // Eur Heart J. – 2013. – № 34. – P. 2159-2219.
5.  $\beta$ -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease / [S. Bangalore, G. Steg, P. Deedwania et al.] // JAMA. – 2012. – № 308. – P. 1340-1349.
6. AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation / [S.C. Smith, E.J. Benjamin, R.O. Bonow et al.] // Circulation. – 2011. – № 124. – P. 2458-2473.
7. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation / [C.V. Hamm, J.P. Bassand, S. Agewall et al.] // Eur Heart J. – 2011. – № 32. – P. 2999-3054.
8. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis / [N. Freemantle, J. Cleland, P. Young et al.] // BMJ. – 1999. – № 318. – P. 1730-1737.
9. Mancia G. The autonomic nervous system and hypertension / G. Mancia, G. Grassi // Circ Res. – 2014. – № 114. – P. 1804-1814.
10. Psychosomatic factors in borderline hypertensive subjects and offspring of hypertensive parents. Hypertension / [C. Perini, F.B. Muller, U. Rauchfleisch et al.] // Hypertension. – 1990. – № 16. – P. 627-634.
11. Sympathetic nerve traffic and baroreflex function in optimal, normal, and high-normal blood pressure states / [G. Seravalle, L. Lonati, S. Buzzi et al.] // J Hypertens. – 2015. – № 33. – P. 1411-1417.
12. Sympathetic neural mechanisms in white-coat hypertension / [P.A. Smith, L.N. Graham, A.F. Mackintosh et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2002. – № 40. – P. 126-132.
13. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension / [P.A. Smith, L.N. Graham, A.F. Mackintosh et al.] // Am J Hypertens. – 2004. – № 17. – P. 217-222.
14. Neurogenic abnormalities in masked hypertension / [G. Grassi, G. Seravalle, F.Q. Trevano et al.] // Hypertension. – 2007. – № 50. – P. 537-542.
15. Hypertensive left ventricular hypertrophy: relation to peripheral sympathetic drive / J.P. Greenwood, E.M. Scott, J.B. Stoker, D.A. Mary // J Am Coll Cardiol. – 2001. – № 38. – P. 1711-1717.
16. Effects of hypertension and obesity on the sympathetic activation of heart failure patients / [G. Grassi, G. Seravalle, F. Quarti-Trevano et al.] // Hypertension. – 2003. – № 42. – P. 873-877.
17. Sympathetic and baroreflex cardiovascular control in hypertension-related left ventricular dysfunction / [G. Grassi, G. Seravalle, F. Quarti-Trevano et al.] // Hypertension. – 2009. – № 53. – P. 205-209.
18. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure / [G. Grassi, F. Quarti-Trevano, G. Seravalle et al.] // Hypertension. – 2011. – № 57. – P. 846-851.
19. Marked sympathetic activation and baroreflex dysfunction in true resistant hypertension / [G. Grassi, G. Seravalle, G. Brambilla et al.] // Int J Cardiol. – 2014. – № 177. – P. 1020-1025.
20. Thomopoulos C. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs: Overview and meta-analyses / C. Thomopoulos, G. Parati, A. Zanchetti. // Journal of Hypertension. – 2015. – № 33. – P. 195-211.
21. Workman. Cardiac adrenergic control and atrial fibrillation / A.J. Workman // Arch Pharmacol. – 2010. – № 381. – P. 235-249.
22. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / [A.J. Camm, P. Kirchhof, G.Y. Lip et al.] // Eur Heart J. – 2010. – № 31. – C. 2369-2429.
23. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study / [B.A. Schaefer, C. Schneider, S.S. Jick et al.] // Ann Intern Med. – 2010. – № 152. – P. 78-84.
24. Cardiac fibrosis. The fibroblast awakens / [J.G. Travers, F.A. Kamal, J. Robbins et al.] // Circ Res. – 2016. – № 118. – P. 1021-1040.

Статья напечатана при содействии  
ООО «Такеда Украина».

UA/CVM/0816/0064b

# Фармакотерапія в ревматології: прогнозування і предупредження ускладнень на основі персонифікованої і доказательної медицини

20-21 октября в г. Киеве состоялась научно-практическая конференция «Прогнозирование и предупреждение осложнений течения и фармакотерапии ревматических заболеваний».

Конференция уже традиционно предоставила возможность ученым и практическим врачам рассмотреть новые рекомендации в области диагностики и лечения ревматических заболеваний, поделиться собственным опытом ведения наиболее трудных пациентов и обсудить междисциплинарные проблемы со специалистами, которые также сталкиваются в своей практике с пациентами ревматологического профиля: педиатрами, кардиологами, дерматологами, гастроэнтерологами, офтальмологами, ортопедами, рентгенологами.

Директор ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, президент Ассоциации кардиологов Украины, президент Ассоциации ревматологов Украины, член-корреспондент НАМН Украины, профессор Владимир Николаевич Коваленко в своем выступлении отметил важную роль междисциплинарного сотрудничества в оптимизации ведения пациентов с ревматическими заболеваниями.



Многие ревматические заболевания, а также побочные эффекты фармакотерапии обуславливают поражение различных органов и систем, поэтому тесное взаимодействие ревматологов с врачами смежных специальностей — требование сегодняшнего дня. Проблема коморбидности, которая на протяжении последних лет постоянно поднимается международными

экспертами, уже нашла отражение во многих работах украинских ученых, и данное направление продолжает развиваться.

В числе других актуальных тем, обсуждаемых сегодня на международном уровне, — возможности персонифицированной медицины. Персонифицированный подход к лечению — одно из перспективных направлений в медицине, важный этап ее эволюционного развития и включает в себя эмпирический и стратифицированный подходы. Однако внедрение персонифицированного лечения ограничивается трудностями финансового обеспечения, трактовки генетических исследований и многими другими факторами. В отношении данного направления эксперты иногда высказывают противоположные точки зрения: с одной стороны, рекомендации в ревматологии нацеливают на максимальное уменьшение активности заболевания, с другой — не для всех пациентов популяционные стратегии лечения являются оптимальным подходом. Например, при лечении ревматических заболеваний нередко приходится сталкиваться с неэффективностью метотрексата или его побочными эффектами, из-за которых пациенты вынуждены прекращать терапию. С другой стороны, нельзя не признать, что метотрексат является золотым стандартом в лечении ревматоидного артрита и без него невозможно представить лечение многих больных даже сегодня, когда появились биологические препараты. Поэтому в настоящее время более реальным представляется использование стратифицированного подхода, успех которого зависит от того, насколько точно будет спрогнозирован ответ на терапию. Наиболее известный пример стратифицированного подхода — определение маркеров токсичности препаратов



(например, полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы для определения токсичности метотрексата). Персонифицированный подход основан на определении иммунных биомаркеров у пациентов для прогнозирования достижения максимального эффекта лечения.

В последнее время особое внимание уделяется отличиям между специально спланированными рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ) и реальной практикой. Эти отличия определяются большим количеством факторов. Известно, что для участия в клинических исследованиях пациенты отбираются в соответствии со строгими критериями, включая активность, тяжесть и длительность заболевания, комплаентность. При этом чаще всего исключаются больные с определенными коморбидными состояниями, не допускается изменение доз и сроков приема изучаемых препаратов, то есть не учитываются те факторы, которые в реальной практике могут существенно влиять на результаты терапии. Кроме того, при проведении РКИ не принимаются во внимание стоимость лечения и социально-экономические условия, которые в реальной жизни могут иметь важное значение. В перспективе перечисленные недостатки РКИ будут устраняться, и, надо полагать, характеристики пациентов, включаемых в исследования, будут более приближены к тем, которые мы чаще всего встречаем в повседневной практике. Это будет следующим шагом в развитии персонифицированной медицины.



Нельзя забывать, что принцип «Не навреди!» сохраняет свою актуальность для современной медицины, и врач должен уметь выстроить схему лечения с учетом индивидуальных особенностей и потребностей пациента, одновременно соблюдая рекомендации, основанные на доказательной медицине. Чтобы достичь главной цели в лечении пациентов ревматологического профиля, не следует упускать из виду такие простые, доступные и вместе с тем эффективные мероприятия, как изменение образа жизни, пищевых привычек и т.д. Больше внимания необходимо также уделять обучению пациентов, профилактике осложнений терапии, коррекции депрессивных расстройств, улучшению комплаенса.

Профессор В.Н. Коваленко отметил, что для украинских ревматологов с каждым годом все актуальнее становятся вопросы ведения пациентов, получающих биологические препараты (БП). Являясь высокоэффективными средствами в лечении ревматических заболеваний, БП могут оказывать негативное влияние на сердечно-сосудистую, нервную, кроветворную системы, а также повышать риск развития инфекционных осложнений. В связи с этим вопросы оптимизации биологической терапии у больных ревматологического профиля следует обсуждать более активно. Главной целью лечения этих пациентов является обеспечение полноценной активной жизни, поэтому украинские специалисты, несмотря на все трудности последних лет, стараются внедрять в клиническую практику все современные терапевтические технологии, использующиеся в мире.

Темой, неразрывно связанной с применением БП, является использование биосимиляров. Возможностям и рискам, сопряженным с внедрением биосимиляров



в клиническую практику, был посвящен доклад доктора медицинских наук, профессора Олега Петровича Борткевича (отдел некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины).



— С появлением на фармацевтическом рынке биосимиляров все чаще возникают вопросы о возможности замены БП в процессе лечения пациентов. Однако на сегодняшний день однозначные ответы на эти вопросы пока не получены. Процесс производства БП крайне сложен и не допускает ни малейших отклонений от стандартов производств.

Структура молекулы каждого БП является уникальной, а на ее качество может влиять множество факторов, в том числе и самые незначительные модификации технологического процесса. Процесс создания биосимиляра фундаментально отличается от такового инновационного препарата, и этот факт признан руководствами регуляторных органов. Согласно определению Европейского агентства по оценке лекарственных препаратов (ЕМА), Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) биосимиляры — это препараты крайне сходные с референтными БП в соответствии с представленными данными о качестве, эффективности и безопасности, и к этим характеристикам при регистрации биосимиляров предъявляются очень жесткие требования. Более того, одновременно с процедурой регистрации биосимиляра заявитель должен предоставить план управления рисками в соответствии с требованиями ЕС. Во всех случаях производители биосимиляров должны также исследовать их на иммуногенность с результатами длительного наблюдения за наличием антител в определенные интервалы. Сложность при этом заключается в том, что иммуногенный потенциал биологически полученных молекул сложно предвидеть с помощью химического или структурного анализа и доказать эквивалентность биосимиляров оригинальным БП возможно только с помощью клинических исследований и путем осуществления фармаконадзора за их оборотом. Таким образом, биосимиляры не могут быть идентичными референтным препаратам из-за особенностей их разработки и производства. Важно понимать, что биосимиляры не являются генерическими препаратами (табл.).

Таблица. Отличия между генериками и биосимилярами

Генерики	Биосимиляры
Активный компонент химически идентичен брендовому аналогу	Активный компонент крайне схож с референтным препаратом
Могут быть точно скопированы благодаря известной химической структуре	Невозможно создать точную копию из-за различий в клетках-хозяевах и процессах производства
Генерики и оригинальные препараты имеют одинаковое международное непатентованное название	Биосимиляр и референтный препарат должны иметь разные названия

Продолжение на стр. 40.

# Фармакотерапия в ревматологии: прогнозирование и предупреждение осложнений на основе персонализированной и доказательной медицины

Продолжение. Начало на стр. 39.

Профессор О.П. Борткевич отметил, что БП, как правило, имеют несколько механизмов действия и во многих случаях эти механизмы не полностью определены и поняты, что делает очень сложным вопрос о возможности их взаимозаменяемости даже в пределах одной группы. Биосимиляры, созданные разными производителями, не идентичны ни оригинальному препарату, ни друг другу. В связи с этим вопрос о взаимозаменяемости БП и биосимиляров может решаться только в соответствии с указаниями регуляторных органов, однако четкая позиция по данному вопросу пока не выработана.

Эксперты FDA считают, что биосимиляр взаимозаменяем только в следующих случаях: 1) если ожидается, что он обеспечит такой же клинический результат, что и референтный препарат у любого пациента; 2) регулярная замена препарата (оригинального на подобный и наоборот) не повышает риск согласно критериям безопасности и эффективности по сравнению с приемом оригинального препарата. Очевидно, что эти критерии недостаточно четкие. Что касается ЕМА, то решения экспертов не содержат рекомендаций по взаимозаменяемости оригинальных БП и биосимиляров.

В настоящее время даже не ясно, может ли взаимозаменяемость быть продемонстрирована клинически. Исследования по замене препаратов в ходе лечения сложны в техническом и этическом плане, и данных в этой области крайне мало. Однако существуют данные, свидетельствующие о том, что немедицинское переключение ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО) у стабильных пациентов с ревматоидным артритом (РА) повышает вероятность потери контроля над симптомами в течение одного года (D.C. Wolf et al., 2015). Наблюдение за пациентами с ювенильным РА показало, что длительность терапии последующим



БП меньше по сравнению с предыдущим, при этом в 19% случаев замена одного БП на другой обусловлена немедицинскими причинами, то есть не первичной или вторичной неэффективностью и не побочными эффектами терапии (J. Wipff et al., 2014). В 2016 году на Европейской неделе гастроэнтерологии в Вене были представлены результаты рандомизированного двойного слепого исследования эффективности переключения с оригинального ингибитора ФНО инфликсимаба на биосимиляр у пациентов с ревматическими заболеваниями, воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и псориазом. У данных больных на протяжении года оценивали безопасность терапии, исходы, иммуногенность, соотношение цена/эффективность лечения. Оказалось, что у пациентов, получавших биосимиляр, чаще наступало ухудшение течения заболевания. Таким образом, на современном этапе наука не располагает убедительными данными в поддержку замены любых БП, включая биосимиляры.

Эксперты Британского общества ревматологии и Британского общества гастроэнтерологии не рекомендуют переключение пациентов с оригинального БП, который хорошо переносится, на биосимиляр до тех пор, пока не будут получены убедительные данные, подтверждающие безопасность таких переключений. Что касается позиции Американского колледжа ревматологов, то его эксперты считают, что существующее на сегодняшний день большое количество биосимиляров вызывает сомнения по поводу безопасного частого (повторного) переключения. Педиатрическая группа ESPGAN Porto по ВЗК отмечает, что нельзя переключать ребенка с ремиссией,

достигнутой на определенном препарате, на биосимиляр до тех пор, пока не будут проведены клинические исследования эффективности и безопасности таких переключений при заболеваниях данной группы. Таким образом, вопрос переключения с оригинальных БП на биосимиляры требует дальнейшего более тщательного изучения. Лечащий врач может принимать решение об изменении режима терапии только после тщательной оценки особенностей ответа пациента на утвержденный БП.

В ходе конференции были рассмотрены многие важные вопросы, касающиеся медикаментозной терапии ревматических заболеваний: от аспектов применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при остеоартрозе до выбора БП у пациентов с РА, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом.



Доктор медицинских наук, профессор Андрей Михайлович Нилорыбов (ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины») в докладе, посвященном вопросам применения НПВП, отметил, что наиболее распространенными побочными эффектами НПВП являются диспепсии, а также эрозии/язвы, кровотечения/перфорации в различных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Вопросы гастропротекции при длительном приеме НПВП продолжают сохранять свою актуальность, и на сегодняшний день предлагается несколько путей снижения риска побочных эффектов такой терапии. В их числе — применение ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), которые считаются более безопасными в отношении влияния на ЖКТ; одновременный прием ингибиторов протонной помпы (ИПП); предварительная подготовка, включающая эрадикацию *H. Pylori*. Очевидно, однако, что этих мер недостаточно, чтобы обеспечить приемлемую безопасность терапии НПВП, особенно когда речь идет о пациентах с желудочно-кишечными кровотечениями в анамнезе. На это обращают внимание и эксперты Американского колледжа врачей, которые отмечают целесообразность приема комбинации ингибиторов ЦОГ-2 и ИПП с целью снижения риска повторных кровотечений (Ann. Intern. Med., 2010). Снизить риск побочных эффектов НПВП-терапии возможно также путем назначения неселективного НПВП с гастропротекторными свойствами (стимуляция синтеза оксида азота) — амтолметин гуацила.

Вопросы ведения пациентов с подагрой и коморбидными состояниями рассмотрел в своем докладе **заведующий кафедрой пропедевтики внутренней медицины № 2 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук Виталий Евгеньевич Кондратюк.**



Докладчик отметил, что распространенность подагры увеличивается с возрастом, поэтому у большинства пациентов к моменту установления диагноза уже имеются сопутствующие заболевания. Кроме того, поскольку гиперурикемия является значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), для пациентов с подагрой характерна высокая частота развития артериальной гипертензии, аритмий, венозных тромбозов, инфаркта миокарда. В целом в структуре коморбидности подагры доминируют артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек и ожирение.

Установлено, что риск развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с подагрой в 3,1 раза превышает таковой у пациентов с РА и остеоартрозом (Meek et al., 2014). С другой стороны, наличие ССЗ является фактором риска развития гиперурикемии и подагры. В исследованиях установлена взаимосвязь артериальной гипертензии, метаболического синдрома и хронической почечной недостаточности с нарушениями обмена мочевой кислоты.



Кроме того, гиперурикемия может быть обусловлена приемом препаратов, которые используют в лечении ССЗ: некоторых бета-адреноблокаторов (пропранолол, атенолол, метопролол, тимолол) и диуретиков (фуросемид, тиазидные диуретики), ацетилсалициловой кислоты (низкие дозы снижают почечную экскрецию уратов). На уровень мочевой кислоты влияют также некоторые НПВП (пироксикам).

Нельзя также забывать о взаимодействии некоторых препаратов кардиологической группы с препаратами, применяющимися при подагре, в частности с аллопурином. Так, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента могут увеличивать риск аллергических реакций на аллопуринол; прием фуросемида сопряжен с повышением оксипуринола в плазме крови и может потребовать повышения дозы аллопуринола; при одновременном приеме аллопуринола и теофилина повышается период полураспада последнего.

Таким образом, при ведении пациентов с подагрой, помимо рутинного контроля уровня мочевой кислоты в крови и коррекции гиперурикемии, следует фокусировать внимание на коморбидных состояниях, их влиянии на прогноз пациента, а также на возможном взаимодействии препаратов.

**Заведующая кафедрой внутренней медицины № 2 ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Светлана Ивановна Смиян** в своем выступлении обозначила роль ревматолога в ведении пациентов с Лайм-боррелиозом с ревматическими проявлениями.



Профессор С.И. Смиян охарактеризовала болезнь Лайма как сложное иммуноопосредованное мультисистемное заболевание, которое является инфекционным по происхождению и воспалительным или «ревматическим» по своей сути. Фактически болезнь Лайма — уникальная модель для изучения инфекционной этиологии ревматических заболеваний.

Выделяют несколько вариантов и типов течения болезни Лайма в зависимости от того, какие органы и системы поражены. Суставной вариант диссеминированной стадии болезни Лайма клинически может протекать по артралгическому и артритическому типам с преимущественным вовлечением крупных и средних суставов. Артралгический тип характеризуется летучими болями в суставах без объективных признаков их поражения. При артритическом типе выявляются болезненность при движении в суставах с ограничением объема движений, достаточно часто отмечается поражение периартикулярных структур (тендиниты, тендовагиниты, миозиты, фасцииты, периферическая энтезопатия). Хронический артрит, формирующийся на фоне суставного варианта болезни Лайма, достаточно трудно поддается лечению. Нередко заболевание протекает по типу моно- или олигоартрита. Без адекватного лечения развивается стойкий артрит.

Стойкие суставные симптомы существенно ухудшают качество жизни пациентов, и роль ревматолога (при условии своевременного направления к нему пациента) заключается в правильном выборе эффективного симптоматического лечения ревматических проявлений: противовоспалительной и противоболевой и противовоспалительной терапии.

Заседания научно-практической конференции включили большое число интересных лекций и клинических случаев, содержание которых чрезвычайно трудно отразить в рамках одного обзора. На страницах следующих номеров газеты читайте более подробное освещение актуальных проблем ведения пациентов с ревматическими заболеваниями и коморбидными состояниями.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

# Опыт успешного лечения псориатического артрита этодолаком и метотрексатом с длительностью ремиссии более 10 лет

По материалам научно-практической конференции «Прогнозирование и предупреждение осложнений течения и фармакотерапии ревматических заболеваний» (20-21 октября, г. Киев)

**Псориатический артрит (ПА) – сложное для диагностики и лечения заболевание, требующее мультидисциплинарного подхода, участия пациента в выборе терапии и иногда новых нестандартных решений. Проблемам, связанным с ведением больных ПА, в ходе конференции было уделено значительное внимание.**

Ведущий специалист отдела некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Галина Александровна



Проценко представила интересный клинический случай, который демонстрирует возможность длительного поддержания ремиссии ПА при оптимальном сочетании базисной и симптоматической терапии.

Мужчина 60 лет с диагнозом ПА и псориаза ногтей пластинок без кожных проявлений обратился к ревматологу с просьбой помочь снизить дозу метотрексата, который принимает в качестве базисной терапии. На момент осмотра жалоб не предъявляет. Болеет 11 лет, около 10 лет принимает метотрексат перорально в дозе 15 мг/нед. Неоднократно пытался самостоятельно снизить дозу до 10 мг, однако испытывал усиление боли в межфаланговых суставах кистей с периодическим вовлечением коленных суставов, что сопровождалось утренней скованностью. До назначения метотрексата предпринимались попытки лечения различными нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) – диклофенаком, индометацином, ибупрофеном, нимесулидом, однако возникали симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые требовали отмены препаратов. Также в течение года пациент получал лечение сульфасалазином без эффекта. В последние 5 лет во время обострения для облегчения суставной боли принимает препарат **Этол Форст** – этодолак компании «Нобель» в дозе 400 мг/сут с хорошим эффектом.

При объективном обследовании общее состояние удовлетворительное, значимой патологии со стороны других органов и систем не выявлено. Кожные покровы чистые, на ногтях пластинок мелкие втяжения (ногтевой псориаз). Конфигурация периферических суставов не нарушена.

С целью более глубокого обследования и подбора терапии пациент был госпитализирован. На момент госпитализации ПА в стадии ремиссии, однако в лабораторных анализах крови несколько повышены СОЭ (20 мм/ч) и уровень С-реактивного протеина (12,0 мг/мл). Ревматоидный фактор – отрицательный. Мочевая кислота – 360 мкмоль/л (норма).

На рентгенограмме кистей классическая картина ПА: сужение межфаланговых суставных щелей, остеолит, единичные эрозии, начальные признаки дактилита, однако деформаций суставов не наблюдается.

Диагноз: ПА, обычная форма, дистальный вариант, активность I, рентген-стадия II. Правосторонний сакроилеит, рентген-стадия II. Функциональная недостаточность

суставов I. Псориаз ногтей пластинок, дактилит.

В связи с тем, что основные цели лечения ПА у данного пациента уже достигнуты (боль и воспаление купированы, состояние ремиссии достигнуто, качество жизни приемлемое), было принято решение продолжать текущую терапию с использованием для купирования острой боли этодолака – **Этол Форст**, но для уменьшения дозы метотрексата до 10 мг/нед перейти на инъекционную форму подкожного метотрексата, расфасованного в шприцы. Также пациенту рекомендовано пройти курс плазмафереза – 5 процедур через день. Для профилактики синдрома отмены каждая процедура плазмафереза сопровождалась введением 4 мг дексаметазона. В результате удалось снизить дозу метотрексата сначала с 15 мг/нед до 10 мг/нед, а через 9 мес – до 7,5 мг/нед. На фоне базисной терапии пациенту рекомендовано продолжить прием этодолака в дозе 400 мг/сут для купирования суставных симптомов по мере необходимости. Для предотвращения развития побочных эффектов метотрексата назначена фолиевая кислота.

Комментируя клинический случай, профессор Г.А. Проценко отметила, что лечение было успешным в первую очередь благодаря тому, что пациента изначально вели в соответствии с международными стандартами. Европейской противоревматической лигой (EULAR) при активном ПА рекомендуется подбор НПВП для купирования симптомов артрита на первом шаге и как можно более раннее назначение базисной терапии (метотрексат, сульфасалазин). Между тем понадобилось некоторое время, чтобы подобрать оптимальный НПВП с приемлемой переносимостью – этодолак, и обращает на себя внимание тот факт, что пациент сделал это сам, ориентируясь на свои симптомы. Докладчик заметила, что подобная ситуация – не редкость в ревматологической практике. Очень часто пациенты самостоятельно пробуют принимать различные препараты, останавливаясь на том, который по ощущениям лучше переносится и облегчает симптомы. Поэтому данному пациенту была продолжена терапия этодолаком.

Продолжая тему выбора НПВП, профессор Г.А. Проценко напомнила, что около 80% НПВП-ассоциированных гастропатий протекает бессимптомно, однако каждый седьмой пациент, принимающий неселективный НПВП, имеет эндоскопически подтвержденные



эрозии желудка. В данном случае при приеме этодолака (препарат **Этол Форст**) в дозе 400 мг/сут пациент не испытывал побочных эффектов со стороны ЖКТ, которые он отмечал ранее при приеме других НПВП, что соответствует данным исследований, продемонстрировавших низкую частоту диспепсии и язвообразования на фоне приема этодолака. Успеху симптоматической терапии, вероятно, способствовал и тот факт, что **этодолак начинает действовать уже через 30 мин после приема, то есть обеспечивает быстрое обезболивание.** Согласно данным отечественного исследования (В.В. Поворозюк и соавт.) чем дольше пациенты принимают этодолак, тем более выраженным становится противоболевой эффект, чего не наблюдалось при приеме диклофенака. На второй неделе эффект этодолака достигал максимума, что, безусловно, способствует формированию приверженности у пациентов к дальнейшему приему этого препарата.

Известно, что некоторые НПВП, особенно неселективные ингибиторы циклооксигеназы, отрицательно влияют на структуру хрящевой ткани. Это не относится к этодолаку, для которого доказана нейтральность по отношению к составу хряща. При этом препарат накапливается в синовиальной жидкости в концентрации, превышающей концентрацию в плазме крови.

Что касается базисной терапии ПА, то пациент смог в полной мере ощутить преимущества инъекционной формы метотрексата по сравнению с его пероральным приемом. Быстрое начало действия, более высокая биодоступность и лучшая переносимость метотрексата при подкожном введении позволили в 2 раза снизить дозу препарата без нарушения статуса ремиссии. Обращает на себя особое внимание тот факт, что метотрексат – это цитостатический препарат и перед его назначением пациенту необходимо подробно объяснить схему применения, возможные побочные явления. Но для полного исключения ошибки со стороны пациента мы полностью перешли на дозированные шприцы, в которых каждая дозировка имеет свой цветовой маркер, а концентрация 50 мг/мл уменьшила вводимый объем до комфортного для пациента минимума.

Экстракорпоральные методы не включены в рекомендации по лечению ПА, однако на практике плазмаферез является эффективным подспорьем при аутоиммунных заболеваниях. В данном случае 5 сеансов плазмафереза помогли без синдрома отмены и других осложнений подготовить пациента к снижению дозы метотрексата. А применение этодолака (препарат **Этол Форст**) для купирования симптомов артрита как первый шаг лечения пациента с активным ПА позволило успешно купировать болевой синдром и избежать осложнений со стороны ЖКТ, что соответствует международным стандартам EULAR по подбору НПВП.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



## НОВИНИ РЕВМАТОЛОГІЯ

**Влияние ожирения на эффективность ингибиторов ФНО при псориатическом артрите: новые результаты регистров DANBIO и ICEBIO**

В настоящее время в клинических исследованиях и регистрах продолжается активное изучение факторов, которые позволяют спрогнозировать эффективность и безопасность ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО-α) у пациентов с псориатическим артритом (ПсА). Как показалось обсервационное когортное исследование на базе данных датского (DANBIO) и исландского (ICEBIO) регистров биологической терапии, одним из предикторов недостаточного терапевтического ответа является избыточная масса тела. В данном исследовании критерием ожирения служил индекс массы тела (ИМТ) 30 кг/м<sup>2</sup>. Методы Каплана-Мейера, Кокса и логистической регрессии применялись для оценки влияния этого распространенного фактора на приверженность к анти-ФНО-терапии и терапевтический ответ согласно критериям Американской коллегии ревматологов и Европейской противоревматической лиги (EULAR).

Из 1943 пациентов, включенных в регистры, 408 (32%) страдали ожирением. У данной категории больных исходные оценки активности заболевания по индексу DAS-28, уровню С-реактивного белка и выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале были достоверно выше, чем у пациентов с нормальным ИМТ. Точные пациенты чаще прекращали лечение. Средняя длительность терапии ингибиторами ФНО составила у них 2,5 года против 5,9 года в группе без ожирения (p<0,01). Хороший или удовлетворительный ответ на терапию согласно критериям EULAR (EGOM) отмечался у 55% пациентов с ожирением и у 65% пациентов без ожирения в течение 6 мес (p=0,02). По результатам многовариантного анализа, наличие у пациента с ПсА ожирения повышало вероятность преждевременного прекращения терапии на 60% и снижало вероятность достижения EGOM на 53%, причем этот эффект сохранялся независимо от пола, национальной принадлежности больных и типа анти-ФНО-препарата.

P. Hojgaard, B. Glintborg, L.E. Kristensen, et al.  
Rheumatology (Oxford) 2016 Dec; 55 (12): 2191-2199. Epub 2016 Sep 19.

**Повышенный уровень С-реактивного белка указывает на необходимость более раннего начала анти-ФНО-терапии ПсА**

Израильскими исследователями было изучено, как определение активности белков острой фазы может быть полезным при отборе кандидатов на биологическую терапию псориатического артрита (ПсА). В обсервационном исследовании длительно наблюдали когорту 71 пациента с диагнозом ПсА, у которых исходно определяли уровень С-реактивного белка (СРБ). Все пациенты получали болезнь-модифицирующую терапию, преимущественно метотрексатом (81,6%), который является препаратом первого выбора согласно действующим рекомендациям. У 37 пациентов (52,11%) наблюдался недостаточный терапевтический ответ, и впоследствии им был назначен один из ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО). Уровень СРБ на момент постановки диагноза положительно и достоверно коррелировал с потребностью в анти-ФНО-терапии. Пациенты с показателями СРБ >0,9 мг/дл начинали биологическую терапию достоверно раньше, чем пациенты с низкими уровнями СРБ: p=0,003; относительный риск 2,62; 95% доверительный интервал 0,393-2,5.

Таким образом, у пациентов с ПсА СРБ >0,9 мг/дл на момент постановки диагноза является достоверным предиктором более ранней потребности в назначении анти-ФНО-препарата для достижения удовлетворительного контроля над заболеванием.

S. Ofer-Shiber, Y. Molad Isr Med Assoc J.  
2016 May; 18 (5): 279-82.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

# Возможности оптимизации терапии ХСН: роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов

По материалам научно-практической конференции «Коморбидная патология органов пищеварения в практике семейного врача» (9-10 ноября, г. Днепр)

**В этом году увидела свет обновленная версия рекомендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению сердечной недостаточности (СН), в которых обобщены доказательства и экспертные мнения относительно возможностей облегчения симптомов и улучшения прогноза пациентов с данным синдромом.**

Доцент кафедры внутренней медицины № 3 Днепропетровской медицинской академии, кандидат медицинских наук **Лариса Ивановна Васильева** ознакомила слушателей с изменениями в алгоритме лечения систолической хронической СН (ХСН), отдельно остановившись на роли антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР).



Проблема ХСН в стареющей популяции мира – настоящий вызов медицинской науке и здравоохранению в связи с ростом распространенности данного синдрома, его влиянием на качество и продолжительность жизни, а также связанными с ним огромными экономическими затратами. Несмотря на десятилетия научного поиска и совершенствования практики, далеко не на все вопросы получены ответы,

удовлетворяющие врачей и пациентов. Если в отношении методов терапии пациентов с левожелудочковой СН и сниженной фракцией выброса (ФВ <40%) существует определенный консенсус, то подходы к лечению СН с сохраненной ФВ (≥50%), а также впервые выделенной экспертами ЕОК категории «средней» ФВ (40–49%) остаются неопределенными по причине отсутствия исследований с включением подобных популяций больных. Рекомендации содержат раздел «Пробелы в доказательной базе», в который эксперты включили недостаточно изученные аспекты ведения больных ХСН очень пожилого и молодого возраста, отсутствие специфических рекомендаций по лечению СН на фоне сахарного диабета, СН, индуцированной кардиотоксичными препаратами химиотерапии, СН-ассоциированной кахексии и депрессии, а также другие клинические ситуации, в которых нам пока что приходится принимать решения только на основании врачебной интуиции и опыта.

Тем не менее в лечении наиболее распространенной – систолической СН со сниженной ФВ за последние десятилетия достигнуты значительные успехи, что способствовало реальному увеличению продолжительности жизни больных и улучшению ее качества. Алгоритм лечения ХСН со сниженной ФВ по сравнению с рекомендациями 2012 года практически не изменился (рис. 1), за исключением внедрения принципиально нового комбинированного средства, объединяющего два синергичных механизма действия на ренин-ангиотензиновую систему – ингибирование неприлизиновых рецепторов и рецепторов к ангиотензину II. В данном классе препаратов пока только один представитель – сакубитрил/валсартан, который включен в рекомендации 2016 года по лечению СН по итогам исследования PARADIGM-HF (2015) с уровнем доказательности А. Рекомендуется назначать сакубитрил/валсартан взамен ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) пациентам, которые хорошо переносят оптимальную терапию ХСН, однако продолжают испытывать симптомы при ФВ ≤35%.

ИАПФ, β-адреноблокаторы (БАБ) и АМР сохраняют позиции основных компонентов терапии ХСН со сниженной ФВ (рис. 1) с убедительно доказанными прогноз-улучшающими эффектами.

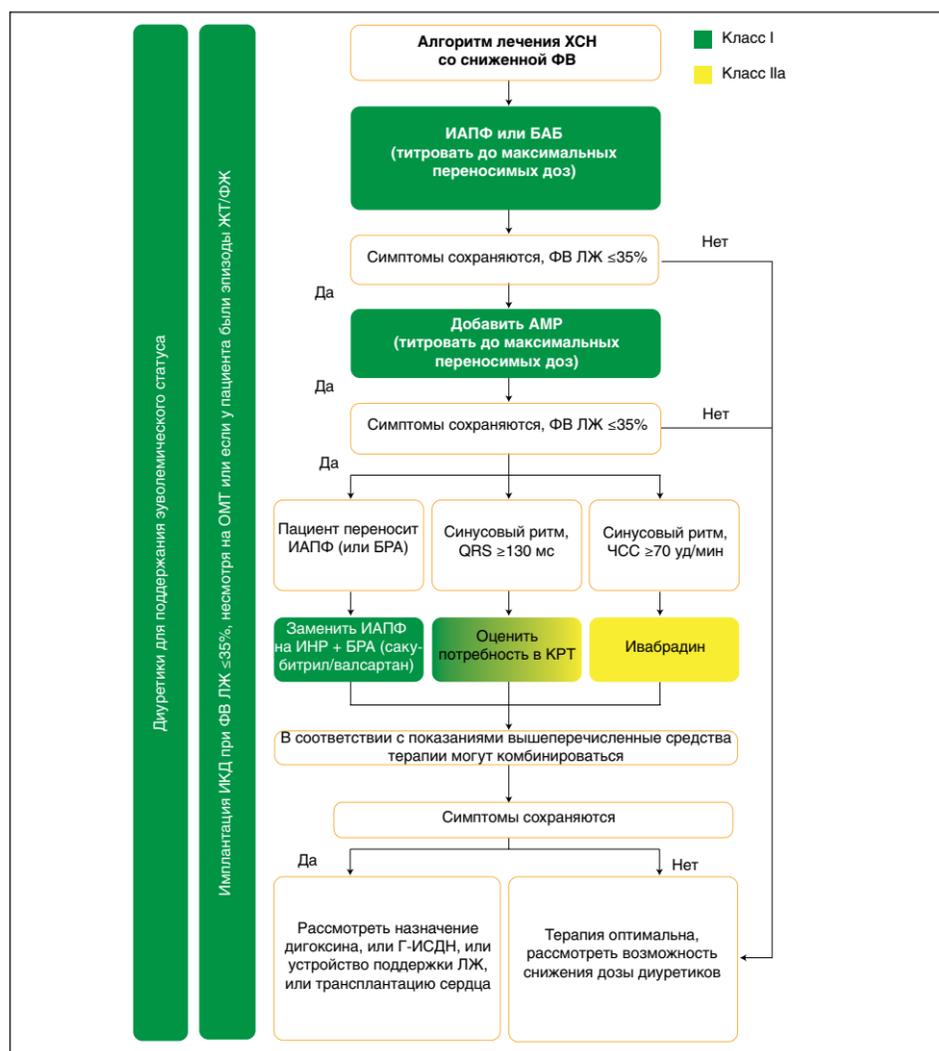
Давно знакомый представитель класса АМР спиронолактон ассоциируется с диуретической терапией, но прогноз-модифицирующее действие спиронолактона обусловлено не диуретическим и калийсберегающим эффектами, а блокадой неблагоприятных биологических эффектов альдостерона, и это действие препарат реализует в низких, недиуретических дозах 25–50 мг в сутки.

Эплеренон изначально разрабатывался как селективный антагонист рецепторов альдостерона.

**Согласно рекомендациям ЕОК 2016 года АМР показаны в сочетании с БАБ и ИАПФ (или БАБ при непереносимости ИАПФ) пациентам с клиническими проявлениями ХСН II–IV функциональных классов (ФК) по NYHA и ФВ ЛЖ ≤35% для облегчения симптомов, предотвращения эпизодов ухудшения СН, приводящих к повторным госпитализациям, и повышения выживаемости.**

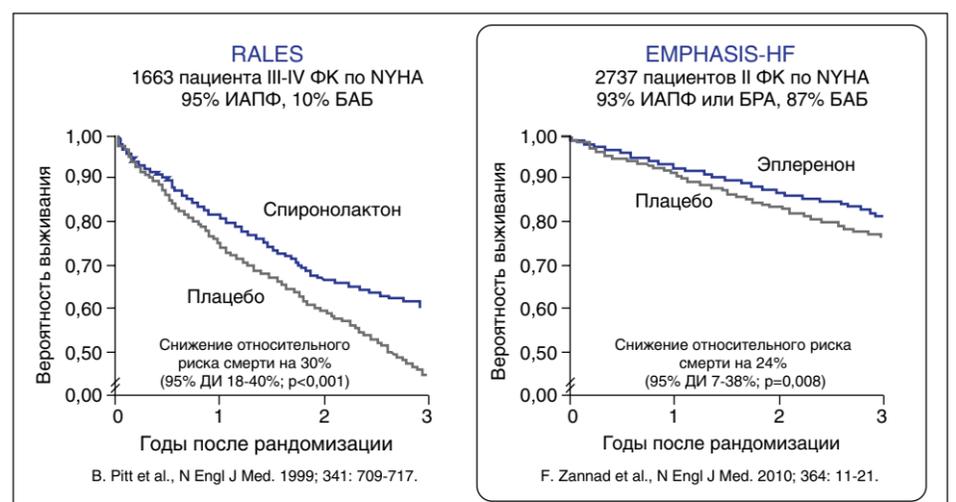
Основным фактором, ограничивающим клиническое применение АМР, считается риск развития гиперкалиемии. Однако этот риск сводится к минимуму при тщательном мониторинге функции почек и электролитов крови. Исходно повышенный уровень калия до 5,5 ммоль/л не является противопоказанием к назначению АМР.

Эксперты ЕОК не отдают предпочтение какому-либо из двух представителей класса – спиронолактону или эплеренону. Оба препарата подтвердили способность снижать смертность пациентов с ХСН в контролируемых клинических исследованиях. В 1999 году были опубликованы результаты исследования RALES, в котором спиронолактон достоверно снижал смертность от всех причин на 30% за средний период наблюдения 2 года у пациентов с тяжелой систолической ХСН. Исследование было прекращено досрочно в связи с отчетливым расхождением кривых выживаемости пациентов (рис. 2). В 2010 году исследование EMPHASIS-HF подтвердило прогноз-улучшающий эффект нового АМР: комбинированная первичная конечная точка, включавшая смерть от сердечно-сосудистой причины или госпитализацию по поводу СН, фиксировалась на 37% реже в группе терапии эплереноном. Общая смертность



**Рис. 1. Алгоритм лечения пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ согласно рекомендациям ЕОК 2016 года**

Примечания: БАБ – блокатор рецепторов ангиотензина II; Г-ИСДН – гидралазин + изосорбида динитрат; ИНР – ингибитор неприлизиновых рецепторов; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия; КРТ – кардиоресинхронизирующая терапия; ЖТ – желудочковая тахикардия; ФЖ – фибрилляция желудочков.



**Рис. 2. Результаты исследований спиронолактона и эплеренона у пациентов с систолической ХСН по конечной точке «смерть от любой причины»**

Таблиця. Цeny на препарати АМР, которые представлены на украинском рынке

Название препарата	Производитель	Форма выпуска, дозировка	Количество в упаковке	Цена за одну упаковку, грн
Спиронолактон Сандоз	Сандоз (Германия)	Таблетки 50 мг Таблетки 100 мг	30	80 120
Спиронолактон-Дарница	ЧАО «Дарница» (Украина)	Таблетки 25 мг	30	61
Верошпирон	Гедеон Рихтер (Венгрия)	Таблетки 25 мг Капсулы 50 мг Капсулы 100 мг	30	80 200 250
Декриз	Профарма (Польша)	Таблетки 25 мг Таблетки 50 мг	30	450 600
Рениаль	Артериум (Украина)	Таблетки 25 мг Таблетки 50 мг	30	280 370
Эплетор	Борщаговский ХФЗ (Украина)	Таблетки 25 мг Таблетки 50 мг	30	255 355
Инспра	Пфайзер (США)	Таблетки 25 мг Таблетки 50 мг	30	1770 1900

в группе активной терапии снизилась на 24%.

На первый взгляд, равнозначные результаты были получены в популяциях больных ХСН с некоторыми различиями (рис. 2). Спиронолактон применялся у более тяжелых пациентов, относящихся к III-IV ФК по NYHA, тогда как в исследование эплеренона включали пациентов с «мягкой» СН II ФК. В популяции RALES почти все участники принимали ИАПФ и только каждый десятый – БАБ, поскольку тогда еще не было получено доказательств благоприятных эффектов данного класса препаратов при ХСН. Они появились двумя годами позже, когда отчетливое снижение смертности больных ХСН показало исследование COPERNICUS с карведилолом. Исследование эплеренона EMPHASIS-HF проводилось спустя 6 лет после опубликования результатов RALES, и пациенты уже получали согласно современным критериям оптимальную медикаментозную терапию ХСН: 93% – ИАПФ или БРА, 87% – БАБ.

Таким образом, у более тяжелого контингента больных ХСН без применения БАБ терапия спиронолактоном способствовала снижению риска смерти на 30%. К этому стоит добавить еще один статистически достоверный результат исследования RALES – снижение на 30% частоты госпитализаций по кардиоваскулярным причинам. Это имеет очень важное практическое значение, поскольку повторные госпитализации при ХСН ассоциируются с необратимой потерей части насосной функции ЛЖ и неблагоприятным прогнозом, несмотря на то что пациенты выписываются, как правило, с улучшением состояния (преимущественно за счет оптимизации диуретической терапии).

Рекомендация ЕОК класса I с уровнем доказательности A служат прямым руководством к действию – применять эту возможность оптимизации терапии ХСН на практике. Стартовая доза АМР – 25 мг 1 раз в сутки, целевая – 50 мг 1 раз в сутки или 25 мг 2 раза в сутки. Дозы для получения диуретического эффекта спиронолактона выше, чем болезнью-модифицирующие, и могут достигать 200 мг в сутки.

В реалиях функционирования отечественной системы здравоохранения

важное значение имеет стоимость лечения. Пробел между реальным применением АМР и количеством пациентов, которые могли бы получить пользу от их назначения, могут заполнить качественные генерики спиронолактона. Оптимальным соотношением цены и качества отличается препарат европейского лидера генерического рынка Спиронолактон Сандоз. Таблетки Спиронолактон Сандоз по 50 и 100 мг можно делить, получая дозировки с интервалом в 25 мг. Сравнение стоимости одинаковых дозировок препаратов АМР, которые представлены на отечественном рынке, показывает, что компания Сандоз предлагает наименьшую стоимость дозировки 50 мг (табл.).

#### Выводы

- Современная прогноз-модифицирующая терапия систолической ХСН со сниженной ФВ ЛЖ должна включать ИАПФ (или БРА), БАБ и АМР.
- АМР дополнительно к БАБ и ИАПФ (или БРА) у симптомных пациентов II-IV ФК по NYHA и ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  предотвращают до 30% повторных госпитализаций и до 30% смертей.
- Спиронолактон Сандоз является самым доступным европейским препаратом класса АМР в Украине, что позволяет охватить необходимой терапией больше пациентов.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



#### Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу СПІРОНОЛАКТОН САНДОЗ®

**Склад:** діюча речовина: спиронолактон; 1 таблетка містить 50 мг або 100 мг спиронолактону; допоміжні речовини: для детальної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакогруппа.** Калійзберігаючі діуретики. Код АТХ С03D A01. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Застійна серцева недостатність у пацієнтів, які не відповідають на лікування іншими діуретиками, або у разі необхідності потенціювання їх ефектів; есенціальна артеріальна гіпертензія, головним чином у разі гіпокаліємії (зазвичай у комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами); цироз печінки, що супроводжується набряками та/або асцитом; первинний гіперальдостеронізм; набряки, зумовлені нефротичним синдромом; гіпокаліємія, у разі неможливості отримання іншої терапії; препарат застосовують для профілактики гіпокаліємії у пацієнтів, які отримують серцеві глікозиди, у разі якщо інші підходи розглядаються як недоцільні або невідповідні. **Протипоказання.** Печерчутливість до діючої речовини або будь-яких інших допоміжних речовин; анурія, гостра ниркова недостатність, виражене порушення азотовидільної функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації <10 мл/хв); тяжка ниркова недостатність, що супроводжується олігурією або анурією (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв на 1,73 м<sup>2</sup> поверхні тіла і/або креатинін сироватки крові вище 1,8 мг/дл); гіперкаліємія; гіпонатріємія; хвороба Аддісона; гіповолемія або зневоднення. **Спосіб застосування та дози.** Дозу визначають індивідуально, залежно від тяжкості перебігу та ступеня гіперальдостеронізму. Для отримання інформації щодо способу застосування див. повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. **Діти.** Спиронолактон Сандоз®, таблетки по 50 мг застосовують у педіатричній практиці. **Побічні реакції.** Побічні реакції є наслідком конкурентного антагонізму альдостерону, що збільшує екскрецію калію та антиандрогенну дію спиронолактону. Для більш детальної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. **Термін придатності.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

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

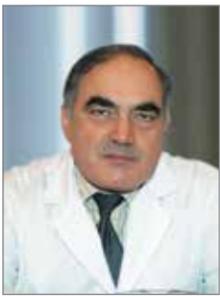
Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

**SANDOZ** A Novartis  
Division

# Высокое качество жизни у пациентов с остеоартрозом: достижима ли цель?

Влиять на качество каждого своего дня – вот высшее из искусств.  
Генри Торо, американский писатель, мыслитель, общественный деятель

**Остеоартроз (ОА) относится к наиболее часто встречающимся дегенеративным заболеваниям опорно-двигательного аппарата, и его распространенность четко связана с возрастом и полом. У лиц старше 50 лет распространенность клинических и рентгенологических признаков ОА резко увеличивается, а в возрастной группе старше 75 лет данное заболевание выявляется почти у всех обследуемых. Число людей пожилого возраста на нашей планете постоянно увеличивается, поэтому проблемы, связанные с ОА, приобретают все большую актуальность. Кроме того, ОА за последние годы существенно помолодел, и 40-летние пациенты с этим заболеванием – уже не редкость.**



ОА в значительной степени влияет на качество жизни и здоровье пациентов: появление болей в опорных суставах ограничивает подвижность человека, что, в свою очередь, приводит к развитию ожирения, снижению мышечного тонуса,

возникновению депрессивных расстройств, увеличению кардиоваскулярного риска. В результате большое количество людей социально активного возраста теряют возможность вести обычный образ жизни и работать. Задача национальных систем здравоохранения на современном этапе – выработать эффективные профилактические и терапевтические стратегии, позволяющие сохранить пациентам с ОА здоровье и высокое качество жизни. О том, в каких направлениях следует двигаться для достижения этих целей, наш корреспондент беседовала с **главным ревматологом г. Киева, кандидатом медицинских наук Семеном Христофоровичем Тер-Вартаньяном.**

**?** **Сегодня на медицинских форумах и в научных публикациях часто обсуждаются проблемы, связанные с качеством жизни пациентов. Чем обусловлено такое внимание к этим проблемам?**

— С медицинской точки зрения качество жизни — это интегральная характеристика физического, психологического, социального и эмоционального состояния пациента, оцениваемая исходя из его субъективного восприятия. Таким образом, качество жизни — индикатор уровня здоровья и уровня медицинской помощи, которую получает пациент. Если низкое качество жизни обусловлено медицинскими причинами и неудовлетворительными результатами лечения, то закономерно, что и продолжительность жизни будет, скорее всего, сокращаться.

Для ревматологических больных вопросы качества жизни особенно актуальны, ведь многих из них боль беспокоит практически каждый день. Согласитесь, что на фоне возможностей современной медицины в эру высоких технологий и трансплантологии говорить о неудовлетворительной эффективности лечения пациентов с ОА и низком качестве их жизни, по крайней мере, странно. Тем не менее это несмертельное заболевание в короткие сроки буквально разрушает жизнь человека, который перестает быть деятельным, подвижным и утрачивает позитивный взгляд на мир. Между тем эффективное лечение на начальных этапах развития ОА — посильная задача и, главное, не требующая больших финансовых затрат.

Применение на ранних этапах развития ОА немедикаментозных методов лечения позволяет замедлить прогрессирование заболевания, поэтому во всем мире этим методам уделяется большое внимание и их широкое внедрение в клиническую практику и популяризация среди пациентов в ряде стран являются частью государственной стратегии помощи пациентам с ОА.

Так, в 2010 году Центр контроля и профилактики заболеваний США совместно с Американским фондом артрита опубликовал Национальную стратегию «Общественное здравоохранение против артрита», предусматривающую доступность научно обоснованных методик лечения, создание необходимой общественно-политической поддержки и инициацию необходимых научных исследований. В рамках данной стратегии Американский альянс противодействия остеоартрозу выработал четыре направления действий: самообслуживание пациента; профилактика травматизма; управление весом; физическая активность — аэробика, упражнения по укреплению мышц (P.H. White et al., 2012).

Кроме того, Канадским обществом ортопедов и Институтом здоровья костей и суставов разработана тактика ухода и реабилитации больных с тяжелыми формами ОА, требующих эндопротезирования суставов (C. Frank, D. Marshall et al., 2011). В Швеции внедрена программа улучшенного лечения для пациентов с ОА тазобедренного и коленного суставов (C. Thorstensson, L. Dahlberg et al., 2013), в Дании — Программа нормальной жизни (S. T. Skout et al., 2012). Существует также австралийская модель ухода за пациентами с хроническим ОА (2012). Наконец, эксперты Американской инициативы костей и суставов совместно с экспертами Инициативы менеджмента хронического остеоартрита издали специальное руководство по новому видению менеджмента при хроническом ОА (2012).

Таким образом, во всем мире уделяется большое внимание проблемам лечения ОА — начиная с начальных стадий заболевания и заканчивая самыми тяжелыми этапами, когда пациентам требуется протезирование суставов.

**?** **На сегодняшний день разработаны четкие рекомендации по ведению больных ОА, которые включают методы, доказавшие свою эффективность. Почему лечение данного заболевания в реальной клинической практике по-прежнему представляет трудную задачу?**

— Ведением пациентов с ОА чаще всего занимаются специалисты амбулаторной сети, далекие от понимания значения факторов, приводящих к ОА и роли окружающих сустав тканей — мышц, связочного аппарата, при формировании дегенеративных изменений в суставах. Обычно пациентам назначают обезболивающие средства, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), не акцентируя внимания на том, что лечение ОА должно быть комплексным. Обезболивающая терапия, безусловно, важна на определенных этапах лечения, однако пациент не может получать НПВП пожизненно и непрерывно — рано или поздно он прекращает их прием из-за развития побочных эффектов. При этом пациент отмечает, что его состояние постепенно ухудшается — болевой синдром становится все более выраженным, а двигательная активность уменьшается. В ряде случаев пациентам с ОА назначают хондропротекторы, но не всегда это качественные средства, которые можно безопасно принимать, и не всегда это

препараты, доказавшие свою эффективность в лечении ОА в клинических исследованиях. Если при этом не обеспечивается выполнение всех обязательных мер, рекомендованных сегодня при ОА (снижение массы тела, регулярные адекватные физические нагрузки, использование бандажей, отказ от курения и алкоголя), то положительного результата в лечении данного заболевания достичь не удастся. Пациент при этом утрачивает доверие к врачу, перестает принимать какую-либо терапию и через некоторое время обращается уже к хирургам для решения вопроса об имплантации эндопротезов. Последнее означает значительные финансовые затраты на проведение операции, длительные сроки нетрудоспособности, тяжелый восстановительный период.

Таким образом, неудовлетворительная ситуация в лечении ОА во многом обусловлена отсутствием информированности населения о способах профилактики ОА и недостаточным уровнем знаний у врачей первичного звена в области организации лечебного процесса, включающего немедикаментозные и медикаментозные методы лечения.

**?** **Какие задачи являются наиболее важными в процессе лечения ОА и как сделать правильный выбор среди многочисленных рекомендуемых методов лечения ОА?**

— Лечение должно быть направлено на уменьшение боли, модификацию структуры сустава (замедление прогрессирования разрушения сустава) и модификацию заболевания (предотвращение утраты функции сустава и эндопротезирования). Однако врачам действительно нелегко выбрать средства для достижения этих целей. Например, рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) включают 29 фармакологических и нефармакологических методов, и в реальной практике трудно определиться, какой из них окажется эффективнее у конкретного пациента.

Экспертами Европейского общества клинических и экономических аспектов остеопороза и остеоартроза (ESCEO) в 2014 году изданы алгоритмы ведения пациентов с ОА коленных суставов, которые более приближены к реалиям повседневной практики. Предложенный пошаговый алгоритм дает четкое представление о том, в какой последовательности следует применять медикаментозные и немедикаментозные методы лечения у пациентов с ОА в зависимости от выраженности симптомов и функциональных нарушений. В основу алгоритма положены базовые принципы, которые рекомендуются применять у всех без исключения пациентов с коленным ОА: информирование и обучение, снижение массы тела при избыточном весе, программа физических упражнений (аэробных, силовых). Алгоритм ESCEO уже с первых шагов лечения дает возможность повлиять на течение ОА, замедлить разрушение хряща и отсрочить хирургическое вмешательство путем оптимальной комбинации методов физиотерапии, лечебной физкультуры и медикаментозной терапии с применением симптоматических медленнодействующих препаратов — хондропротекторов (SYSADOA — symptomatic low acting drugs for osteoarthritis). При этом нельзя умалять значение ни одного из перечисленных методов: только комплексное воздействие на сустав и на патогенетические механизмы ОА может дать удовлетворительные результаты.

**?** **Какие акценты следует усилить, составляя план ведения пациента с ОА?**

— Прежде всего следует понимать, что при ОА в патологический процесс вовлекается не только суставная хрящ. Конечно же, воспаление играет

большую роль в разрушении хряща, однако нельзя игнорировать такую первопричину, как гипотрофия/атрофия и дисбаланс функционирования мышечно-связочного аппарата. Дисфункция последнего приводит к формированию нестабильности сустава, нарушению его макро- или микроконгруэнтности. Причины дисфункции мышечно-связочного аппарата могут быть различными: заболевания мышц, недостаточная физическая активность или, напротив, чрезмерные нагрузки (например, у профессионалов в спорте). В связи с этим мероприятиям, направленным на улучшение функции мышечно-связочного аппарата, следует уделять не меньше внимания, чем воздействию на хрящ или купированию болевого синдрома. Обратите внимание, что в современных рекомендациях по лечению ОА физические упражнения и контроль массы тела отнесены к базовым мероприятиям в лечении пациентов с ОА. Эффективность и безопасность лечебной физкультуры в комплексе профилактики и амбулаторного лечения ОА тазобедренных и коленных суставов имеет обширную доказательную базу, поэтому нельзя недооценивать этот аспект лечения.

**?** **Как быть с пациентами, имеющими коморбидные состояния, или с теми, у кого наблюдается сильно выраженный болевой синдром?**

— Что касается коморбидных состояний, то большинство пациентов с ОА все же имеют сопутствующие заболевания, не являющиеся противопоказаниями для дозированных физических нагрузок. Даже у пациентов с сердечной недостаточностью регулярные адекватные нагрузки приводят к улучшению состояния и прогноза.

Безусловно, если поднять вопрос об эффективности лечебной физкультуры в условиях клиники или у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями, при которых двигательная активность невозможна, то следует констатировать дефицит научных данных. Однако мы обсуждаем более распространенную проблему — ведение трудоспособных пациентов, которых мы лечим амбулаторно, и в этих ситуациях пренебрежение таким доступным методом, как лечебная физкультура, ничем не оправдано.

Если у пациента выраженный болевой синдром, то это не аргумент для отказа от физкультуры, а повод для того, чтобы более вдумчиво подойти к разработке схемы лечения. Совершенно очевидно, что в первую очередь следует обеспечить эффективное купирование боли, уменьшить выраженность воспаления, а затем перейти к другим методам лечения.

**?** **Таким образом, первое, что следует предпринять при обращении пациента с ОА и болевым синдромом, — назначить обезболивающую медикаментозную терапию?**

— Именно с этого приходится начинать чаще всего, поскольку пациенты обычно обращаются за медицинской помощью уже на этапе, когда болевой синдром ярко выражен. Однако только назначения НПВП — недостаточно. На первом этапе лечения можно выбрать комбинацию НПВП и хондропротектора. При этом в качестве хондропротекторов следует назначать препараты, а не биодобавки.

**?** **С какой целью хондропротекторы назначают с первых этапов лечения ОА?**

— Основной точкой приложения хондропротекторов является хрящевая ткань, поэтому главная цель — нормализовать структуру суставного хряща, ускорить его восстановление после повреждений или остановить процесс его разрушения. Комплексное применение хондропротекторов

оказывает мягкое метаболическое и противовоспалительное действие на компоненты сустава на протяжении всего курса лечения и реабилитации с развитием снижения проявлений суставного синдрома и повышения качества жизни.

Следует учитывать, что наиболее важные данные, свидетельствующие об эффективности хондропротекторов в лечении ОА, были получены в исследованиях с глюкозамин и хондроитин сульфатом (ХС). Именно глюкозамин и ХС продемонстрировали структурно-модифицирующие и анальгетические эффекты у пациентов с ОА, а также хороший профиль безопасности. В ходе исследований, изучавших особенности биохимического взаимодействия ХС и глюкозамина, установлено, что данные препараты обеспечивают синергичный эффект в отношении стимуляции репаративных процессов в суставном хряще. Показано также, что сочетанное применение ХС и глюкозамина эффективно купирует умеренный и выраженный болевой синдром у пациентов с ОА коленных суставов (исследование GAIT).

Очень удобно назначать эти препараты в составе фиксированной комбинации (Терафлекс®), и если уже мы говорим о самых первых шагах лечения пациентов с ОА и болевым синдромом, то нельзя не вспомнить о преимуществах тройной фиксированной комбинации, которая содержит ибупрофен (Терафлекс Адванс®). В случае если пациент из-за болевого синдрома не может сразу приступить к лечебной физкультуре, мы можем назначить Терафлекс Адванс® в течение 3 нед, после чего рекомендовать дозированные физические нагрузки (для начала — под контролем специалиста) и прием комбинации хондропротекторов (Терафлекс®).

Количество принимаемых таблеток — это тоже один из показателей качества жизни пациентов с ОА, и если мы имеем возможность путем назначения одной таблетки достигать несколько целей — эффективно обезболить и благоприятно влиять на структуру суставного хряща, то необходимо ее использовать.

Отмечу, что именно с глюкозамин и ибупрофеном было проведено интересное исследование S.G. Petersen и соавт. (2010). Цель исследования состояла в оценке влияния лечебной физкультуры, глюкозамина, ибупрофена или плацебо на уровни олигомерического протеина хрящевой матрицы в плазме (cartilage oligomeric matrix protein — COMP) и С-телопептида коллагена II типа в моче (с-telopeptide of type-2 collagen — СТХ II) у пациентов с гонартрозом. COMP и СТХ II рассматриваются сегодня как маркеры метаболизма хрящевой ткани, уровни которых коррелируют с деградацией хряща.

В исследовании пожилые пациенты с радиологически подтвержденным гонартрозом были распределены на группы, получавшие глюкозамин, ибупрофен или плацебо в течение 12 нед на фоне силовых тренировок с фокусом на четырехглавые мышцы бедер. До и после периода нагрузок изучалась мышечная сила, уровни COMP в плазме и СТХ II в моче.

Оказалось, что после 12 нед тренировок мышечная сила достоверно увеличилась во всех трех группах, а содержание COMP в плазме достоверно сократилось в группе, получавшей глюкозамин, в отличие от плацебо и ибупрофена. Уровень СТХ II мочи в группах достоверно не изменялся. Полученные результаты подтверждают благотворное влияние глюкозамина на метаболизм хрящевой ткани в условиях физических нагрузок у пациентов с ОА коленного сустава.

**?** Исходя из Вашего опыта, какие еще мероприятия можно рекомендовать для оптимизации лечения пациентов с ОА?

— Чрезвычайно важным аспектом лечения и реабилитации хронического суставного синдрома, особенно в геронтологической практике, является обучение пациента бытовым действиям и навыкам. Для многих наших пациентов со стойкими морфологическими изменениями структуры суставов становятся малодоступными простейшие элементарные движения. Страх и ожидание боли, контрактура или гипермобильность

сустава затрудняют ходьбу, повороты в постели, присаживание или вставание со стула и кровати. Такие пациенты нуждаются в групповых и индивидуальных занятиях для восстановления повседневной двигательной активности.

Следует отметить целесообразность использования ортезов у большинства пациентов. Квалифицированно подобранный ортез позволяет в значительной степени уменьшить болевой синдром при поражении суставов, разгрузить и нормализовать его функцию. Целесообразно включение в комплекс лечебных мероприятий ручного массажа и/или электростимуляции гипотрофированных мышц, кинезиотейпирования.

Эффективность массажа трудно переоценить: будучи научно обоснованным методом, он восстанавливает физическую работоспособность, улучшает функциональное состояние нервно-мышечного и суставно-связочного аппарата, позволяет снять рефлекторный мышечный спазм, активизировать кровообращение в тканях суставов, ликвидировать лимфостаз и нормализовать внутрикостное давление.

Под влиянием массажных процедур повышается эластичность, тонус мышц, сократимость, устраняется мышечная атрофия.

Важно помнить, что ОА нередко в пожилом возрасте сочетается с остеопорозом, в связи с чем необходимо минимизировать или исключить длительные вертикальные и физические нагрузки, а также упражнения на гибкость и «скручивание», которые могут приводить к переломным переломам, особенно в зоне эпифиза кости.

Таким образом, обучение пациента, разъяснение ему важности лечебной физкультуры, сочетание физической реабилитации с назначением хондропротекторов и при необходимости с НПВП — существенно повысят эффективность лечения пациентов с ОА. Продлению работоспособности пациентов и повышению качества их жизни будут способствовать также адекватное лечение коморбидных заболеваний и психологическая реабилитация.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

### Справка ЗУ

**ТЕРАФЛЕКС® содержит глюкозамин и хондроитин в доказано эффективных дозах.**  
**1 капсула содержит:**  
глюкозамина гидрохлорида 500 мг,  
хондроитин сульфата 400 мг.

**Терафлекс Адванс® содержит глюкозамин, хондроитин и ибупрофен в доказано эффективных дозах.**  
**1 капсула содержит:**  
глюкозамина сульфата 250 мг,  
хондроитин сульфата 200 мг,  
ибупрофена 100 мг.  
**1 доза = 2 капсулы.**

# ТЕРАФЛЕКС®

## ПОСЛІДОВНЕ ЛІКУВАННЯ СИМПТОМІВ ОСТЕОАРТРОЗУ



**ПОСИЛЕНИЙ ЗНЕБОЛЮВАЛЬНИЙ ЕФЕКТ\***



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

- Терафлекс® по 3 капсули на добу



**1-й КРОК  
ВПРОДОВЖ  
ПЕРІОДУ ЗАГОСТРЕННЯ**

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



\*До складу Терафлексу Адванс®, на відміну від Терафлексу®, входить ібупрофен.  
Реклама лікарського засобу. Реквізити посвідчення МОЗ України № UA/7749/01/01 від 29.12.2016.  
№ UA/3142/01/01 від 13.12.2019. Перед застосуванням обов'язково ознайомтесь з інструкцією, що додається,  
та проконсультуйтеся з лікарем. Зобов'язати в місцях, недоступних для дітей. Інформація для споживачів.  
ІПК МКТ СС 08.20.16.007

О.П. Борткевич, В.В. Корендович, Ю.В. Білявська, відділ некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

# АНЦА-асоційовані васкуліти — нові аспекти діагностики та лікування



О.П. Борткевич

## Визначення, номенклатура

АНЦА-асоційовані васкуліти (ААВ) — гетерогенні, мультисистемні захворювання невідомої етіології, що характеризуються неконтрольованим запаленням кровеносних судин дрібного та середнього калібру, асоціюються з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (АНЦА) до мієлопероксидази (МПО) чи протеїнази-3 (ПР-3) та включають три підтипи: гранулематозний поліангіт (у минулому — хвороба Вегенера), еозинофільний гранулематозний поліангіт (синдром Чарга-Стросса) та мікроскопічний поліангіт [4, 6, 12].

У 2012 році відбулася конференція в місті Чепел-Хілл (США) з метою перегляду попередньої номенклатури васкулітів за 1994 рік. Робоча група оновила назви та визначення захворювань, тож нова номенклатура краще відображає патогенез, патологічний стан та клінічні ознаки васкулітів. Відповідно до нової номенклатури поділ АНЦА-асоційованих системних васкулітів на підтипи проводять залежно від клінічної картини та даних гістологічного дослідження (табл.) [6, 7].

Наявність антитіл свідчить про участь В-лімфоцитів у патогенезі захворювання, це доводить ефективність рітуксімабу (анти-CD20 моноклональне антитіло) в індукції та підтриманні ремісії системних васкулітів [14]. Патогенність антитіл доводять клінічними даними, результатами досліджень *in vitro* та на тваринних моделях, наприклад:

- існує часткова кореляція титру АНЦА з клінічною активністю системного васкуліту;
- можлива індукція захворювання плоду під час переходу антитіл через плаценту;
- ендотеліальне пошкодження виникає внаслідок активованих АНЦА-нейтрофілів;
- індукція васкуліту, гломерулонефриту та гранулематозу в мишей та шурів при введінні анти-МПО імуноглобуліну G [7, 14].

## Принципи діагностики

Діагностика системного васкуліту ґрунтується на ретельному аналізі клінічної картини, результатів лабораторних методів обстеження та гістологічного дослідження. АНЦА-тестування має проводитися в акредитованих

Чутливість та специфічність цих антитіл не є 100%. Бувають випадки наявності АНЦА за відсутності системного васкуліту, наприклад, у разі системного червоного вовчака чи інших системних захворювань сполучної тканини, неспецифічного виразкового коліту чи аутоімунного гепатиту — при цих захворюваннях виявляють переважно перинуклеарний тип аутоантитіл. І навпаки, у близько третини пацієнтів з ААВ взагалі не виявляють антитіл [17, 18], що можна зіставити із серонегативним ревматоїдним артритом чи системним червоним вовчаком [6]. Отже, негативний результат АНЦА не виключає васкуліту за наявності клінічних ознак активного захворювання [3].

Біопсія є найбільш достовірним дослідженням для встановлення характеру та поширеності запального процесу, встановлення діагнозу та визначення активності системного васкуліту. Вибір локалізації для взяття біоптату проводять з огляду на клінічну картину захворювання [9].

## Принципи лікування пацієнтів: порівняння рекомендацій EULAR та BSR

Далі проаналізуємо нові рекомендації Європейської антиревматичної ліги (EULAR) з лікування ААВ 2016 року [20], зіставляючи їх із рекомендаціями Британської спілки ревматологів (BSR) за 2014 рік [4]. Порівняльний аналіз демонструє великою мірою однакові підходи у веденні пацієнтів із системними васкулітами, однак у деяких пунктах простежують дещо відмінні принципи лікування, що, ймовірно, є наслідком доступних результатів останніх клінічних досліджень.

Відповідно до рекомендацій BSR основними принципами лікування є швидка діагностика та ініціація лікування, рання індукція ремісії з метою запобігання ураженням органів, підтримання ремісії, а також запобігання побічним ефектам лікування. В обох рекомендаціях зазначено, що пацієнтів з ААВ слід лікувати в закладах, які співпрацюють з експертними центрами, або безпосередньо в експертних центрах. Загально визнані режими лікування системних васкулітів поділяють на індукцію ремісії, підтримання ремісії та довготривале спостереження (рис.) [4, 20].

захворювання. Рефрактерний (або резистентний) перебіг означає прогресивне захворювання, яке не відповідає на призначене лікування [4, 20].

## Індукція ремісії

Для індукції ремісії ААВ або в разі серйозного рецидиву захворювання, перебіг котрого являє собою загрозу для життя пацієнта чи функціонування певного органу, рекомендовано призначати глюкокортиккоїди (ГК) та один із препаратів на вибір: циклофосфамід (перорально чи пульс-режим) або рітуксімаб. Якщо ж у пацієнта системний васкуліт не загрожує життю чи певному органу, тоді ГК дозволено комбінувати з метотрексатом або мікофенолату мофетилом. Доза метотрексату в настановах EULAR дещо нижча (20-25 мг/тиж) порівняно з BSR (25-30 мг/тиж). Як метод ад'ювантної терапії у хворих із швидко прогресуючим гломерулонефритом та сироватковим креатиніном понад 500 мкмоль/л, а також дифузними альвеолярними кровотечами можна застосувати плазмаферез [4, 20].

Системні васкуліти — тяжкі захворювання з високою летальністю без лікування. Досвід застосування циклофосфаміду справді дав змогу значно поліпшити прогноз для пацієнтів, однак побічні ефекти препарату, такі як інфекційні ураження, порушення фертильності та злоякісні новоутворення, особливо рак сечового міхура, змусили шукати нові препарати з кращим профілем безпечності. Успішне використання рітуксімабу у пацієнтів із системними васкулітами показало значно нижчий профіль токсичності порівняно з циклофосфамідом, разом із тим зіставну ефективність для індукції ремісії [11]. За відсутності альтернативи застосування циклофосфаміду, наприклад унаслідок побічних ефектів чи високої ціни рітуксімабу, для зменшення токсичності перорально чи внутрішньовенно (в/в) застосовують уромітексан (MECHA). Уромітексан зв'язується з токсичним метаболітом циклофосфаміду — акролейном, перетворюючи його на нетоксичний [20].

У європейських рекомендаціях максимальна добова доза ГК для індукції ремісії — 80 мг/добу за преднізолоном, у британських — 60 мг/добу. Цікавим є те, що в нових рекомендаціях EULAR немає згадки про призначення пульс-терапії ГК. Експерти з Великої Британії допускають

Мікроскопічний поліангіт	Васкуліт без ознак гранулематозу та астми, часто уражаються нирки та легені
Гранулематозний поліангіт	Ознаки гранулематозного запалення за відсутності астми, часто уражаються нирки, судини очей та легень
Еозинофільний гранулематоз із поліангітом	Наявність гранулематозного запалення, астми та еозинofilії, часто наявні носові поліпи

Можна відзначити, що для всіх типів ААВ характерним є ураження легень, однак специфіка патологічного процесу відрізняється. Так, для гранулематозного поліангіту типовішим є утворення вузликів, порожнин та ендобронхіальних пошкоджень, для мікроскопічного поліангіту — інтерстиціальне захворювання легень та пневмофіброз, а для синдрому Чарга-Стросса — бронхіальна астма, інфільтрати та еозинофільний плевральний випіт [10].

Автори наголошують, що номенклатура не є класифікацією чи діагностичними критеріями. Наразі ще триває велике міжнародне обсерваційне дослідження DCVAS (діагностичні та класифікаційні критерії васкулітів) із понад 6 тис. учасників, метою якого є розвиток та затвердження діагностичних і класифікаційних критеріїв системних васкулітів, включаючи ААВ, для застосування в клінічній практиці та клінічних дослідженнях [1, 9].

## Етіологія, патогенез

Хоча причина ААВ, як і більшості інших аутоімунних захворювань, до кінця не з'ясована, як передумови розвитку розглядають генетичну схильність, інфекційні чинники, лікарські засоби, дефіцит альфа-1-антитрипсину, шкідливі навколишні чинники тощо. Серед медикаментів тригером ААВ можуть бути гідралазин, міноциклін, пропілтіоурацил, кокаїн, алопуринол, сульфасалазин, Д-пеніциламін та препарати золота. Перебіг таких випадків захворювання потребує відміни препаратів, іноді навіть застосування імуносупресорів, гемодіалізу та плазмаферезу [18, 19].

лабораторіях, які беруть участь у програмах тестування із затвердження якості [20]. Існує два основні методи виявлення АНЦА — непряма імунофлюоресценція та імуноферментний аналіз (ІФА). Методом непрямої імунофлюоресценції визначають властивість АНЦА зв'язуватися з антигенами нейтрофілів — це можуть бути перинуклеарні (пАНЦА) чи цитоплазматичні (цАНЦА) антитіла. Ключовими аутоантигенами для цих антитіл є відповідно МПО та ПР-3, які виявляють за допомогою ІФА. У понад 80% випадків антитіла до ПР-3 асоціюються з гранулематозним поліангітом, до МПО — з мікроскопічним поліангітом. У разі синдрому Чарга-Стросса АНЦА виявляють лише в половині випадків, найчастіше це антитіла до МПО [10, 17, 18].

Вважається, що метод непрямої імунофлюоресценції є чутливішим для ідентифікації наявності антитіл, тобто його можна використовувати для скринінгу наявності патогенних антитіл у пацієнтів із відповідною клінічною картиною, а в разі позитивного результату наступний крок — це визначення специфічного аутоантигена за допомогою ІФА [17, 18]. Однак з огляду на розвиток нових тест-систем із високою специфічністю (наприклад, ІФА другого та третього покоління) й кореляцію результатів з активністю захворювання, а також необхідний час на проведення аналізів та додаткові кошти, постає питання взагалі про необхідність застосування методу непрямої імунофлюоресценції для діагностики системних васкулітів [2, 3]. Роль визначення АНЦА як предиктора майбутнього загострення захворювання є спірною та продовжує вивчатися [20].

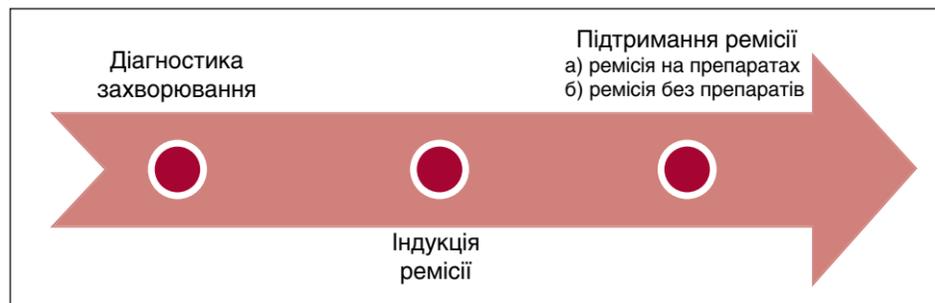


Рис. Принципи лікування ААВ

Залежно від перебігу захворювання розрізняють ремісію, рецидив захворювання та рефрактерний перебіг. Ремісія, тобто добре контрольоване захворювання, може бути на препаратах та без прийому препаратів (протягом останніх принаймні 6 міс). Рецидив — це активація в минулому добре контрольованого

застосування в/в інфузії ГК (250-500 мг метилпреднізолону) перед або разом із першими двома пульс-терапіями циклофосфаміду [4, 20]. Річ у тім, що в літературі є небагато інформації про порівняльну ефективність в/в пульс-терапії ГК та пероральною формою. Незважаючи на це, чимало експертів підтримують

доцільність призначення пульс-терапії ГК пацієнтам із тяжким перебігом васкуліту для індукції ремісії, це також відображено в диязайнах клінічних досліджень WGET, RAVE, RITUXVAS. Отже, зазначене питання залишається відкритим, а рішення щодо тактики лікування ГК приймає практичний лікар [16].

**Підтримання ремісії: порівняння рекомендацій**

У разі успішної індукції ремісії для подальшого контролю захворювання призначають імуносупресори, хоча вони менш потужні, ніж циклофосфамід. Для підтримання ремісії застосовують комбінацію ГК у низьких дозах та один із препаратів на вибір: азатиоприн, рітуксімаб, метотрексат чи мікофенолату мофетил і, як альтернатива, лефлуномід. Відповідно до обох рекомендацій фазу підтримання ремісії слід продовжувати принаймні протягом 24 міс, а у ПР-3-позитивних пацієнтів — до 36 міс [4, 20]. Залучення легень та знижений рівень креатиніну асоціюється з підвищеним ризиком загострення ААВ [21].

Ризик загострення гранулематозного поліангіїту може знизитися за рахунок паралельного призначення антибіотика триметоприму/сульфаметоксазолу [4, 20]. Цікаво, що близько 65% пацієнтів із гранулематозним поліангіїтом — хронічні носії золотистого стафілокока в носовій порожнині, на відміну від 25% здорових осіб. Це, у свою чергу, асоціюється з підвищеним ризиком загострення захворювання, антибіотикотерапія справляє позитивний ефект [13].

**Рефрактерне захворювання: порівняння рекомендацій**

Рефрактерне захворювання — прогресивне захворювання, що не відповідає на призначену терапію, тобто ремісії не досягнуто [20]. У разі резистентності до лікування у фазі індукції ремісії необхідно змінити циклофосфамід на рітуксімаб або навпаки. Слід визначити

можливі причини рефрактерності до терапії, за потреби переглянути діагноз і провести диференційну діагностику. В обох рекомендаціях наголошують на важливості лікування таких пацієнтів у тісній співпраці з або безпосередньо в експертних центрах [4, 20].

Під час ведення пацієнтів з ААВ слід звертати особливу увагу на системність ураження. Від того, які системи органів залучені в патологічний процес, залежить вибір стратегії лікування та подальший прогноз. Завжди необхідно проводити ретельну диференційну діагностику для виключення інших можливих причин системного захворювання, зокрема злоскісного процесу, системної інфекції, реакції на препарати, вторинних васкулітів тощо, іноді — з проведінням повторних біопсій [4, 8].

Так, близько 10–20% пацієнтів резистентні до лікування комбінацією циклофосфаміду та ГК. Дослідження пацієнтів з ААВ встановило, що предиктором резистентності до лікування є підвищений сироватковий рівень креатиніну. Можливим поясненням цієї асоціації є те, що лікарі у разі зниженого кліренсу креатиніну пацієнтів намагаються відповідно знизити дозу циклофосфаміду, оскільки препарат виводиться переважно нирками. Корекція дози у пацієнтів із порушенням функції нирок призводить до отримання нижчих доз препарату та зниження шансів ремісії [21].

**Моніторинг і запобігання ускладненням лікування: порівняння рекомендацій**

Згідно з рекомендаціями моніторинг рівнів АНЦА в крові не може бути підґрунтям для зміни терапії ААВ, краще в цьому разі проводити комплексне клінічне оцінювання стану пацієнта. Для цього можна використати затверджені методи оцінювання активності захворювання. У лікарській практиці та клінічних дослідженнях для визначення активності ААВ найчастіше використовують індекс BVAS. Хоча цей індекс дає змогу розрізнити стани активного захворювання та ремісії, результат

певною мірою залежить від рішення особи, що проводить оцінювання [4, 5, 20].

У пацієнтів, які приймають імуносупресанти, насамперед циклофосфамід, необхідно виявляти можливі побічні ефекти та звертати на них увагу (наприклад, гематурія з незрозумілої причини як ознака геморагічного циститу чи злоскісного процесу сечового міхура). Європейські рекомендації наголошують на доцільності вимірювання сироваткових рівнів імуноглобуліну перед кожним курсом терапії рітуксімабом у пацієнтів із рецидивуючими інфекціями, тоді як у Великій Британії проводять дослідження концентрації імуноглобулінів усім пацієнтам перед введенням рітуксімабу [4, 20].

Лікар повинен регулярно оцінювати серцево-судинний та інші ризики у пацієнтів з ААВ. Пацієнти, у свою чергу, мають отримувати належну інформацію про своє захворювання, опції лікування та залучатися до самомоніторингу — це може поліпшити прихильність хворого до терапії та прогноз ААВ [4, 20].

**Висновки**

Отже, ААВ — тяжкі захворювання, які можуть уражати практично всі органи та тканини. Системні васкуліти внаслідок потенційних ускладнень потребують швидкої діагностики та невідкладного лікування. Доступні до застосування препарати є досить ефективними, значно збільшують тривалість життя пацієнтів і покращують довготривалий прогноз, однак тривалий прийом імуносупресорів та ГК після індукції ремісії спричиняє численні побічні ефекти.

**Література**

1. ACR/EULAR study to develop classification and diagnostic criteria for primary systemic vasculitis. Available at: <https://research.ndorms.ox.ac.uk/public/decvas>.
2. Anoeck A.E. de Joode, et al. Performance of two strategies for urgent ANCA and anti-GBM analysis in vasculitis. *European Journal of Internal Medicine* 2014; 25: 182-186.

3. Csernok E., Moosig F. Current and emerging techniques for ANCA detection in vasculitis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014; 10: 494-501.
4. Ntatsaki E., et al. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology* 2014; 53: 2306-2309.
5. Tomasson G. Outcome measures for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27: 38-44.
6. Jennette J.C., et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatism* 2013 Jan; Vol. 65, No. 1: 1-11.
7. Jennette J.C., Falk R.J. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody — mediated disease. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014; 10: 463-473.
8. Kallenberg C.G.M. Key advance sin the clinical approach to ANCA-associated vasculitis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014; 10: 484-493.
9. Lally L., Spiera R. Current Landscape of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Rheum Dis Clin N Am* 2015; 41: 1-19.
10. Lally L., Spiera R.F. Pulmonary Vasculitis. *Rheum Dis Clin N Am* 2015; 41: 315-331.
11. Silva-Fernandez L., et al. Biological therapy for systemic vasculitis: A systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2014; 43: 542-557.
12. Millet A., et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: is it time to split up the group? *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1273-1279.
13. van Timmeren M.M., et al. Infectious triggers for vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 416-423.
14. Dumoitier N., et al. Implication of B lymphocytes in the pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Autoimmunity Reviews* 2015; 14: 996-1004.
15. Waller R., et al. Update on the classification of vasculitis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2013; 27: 3-17.
16. Keller S.F., Miloslavsky E.M. Corticosteroid sin Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Rheum Dis Clin N Am* 2016; 42: 91-101.
17. Flint S.M., et al. Emerging concept sin the pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27: 197-203.
18. Up To Date. Available at: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
19. William F. Pendergraft III, et al. Trojan horses: drug culprits associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 42-49.
20. Yates M., et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016; 0: 1-12.
21. Li Z.-Y., et al. Predictors of Treatment Resistance and Relapse in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2014 Jul; 66 (7): 1920-6.

**Анкета читателя**

Заполните анкету и отправьте по адресу:

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

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

Фамилия, имя, отчество .....

Специальность, место работы .....

Индекс .....

город .....

село .....

район ..... область .....

улица ..... дом .....

корпус ..... квартира .....

Телефон: дом .....

раб. ....

моб. ....

E-mail: .....

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

Подпись .....

**Нам важно знать ваше мнение!**

Понравился ли вам тематический номер «Кардиология, ревматология, кардиохирургия»? .....

Назовите три лучших материала номера .....

1. ....

2. ....

3. ....

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

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть? .....

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера «Кардиология, ревматология, кардиохирургия»? .....

На какую тему? .....

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

## Правила измерения АД в различных условиях:

как не пропустить маскированную АГ и не назначить ненужное лечение

Точности измерения артериального давления (АД) сегодня уделяется большое внимание в современных рекомендациях. Международные эксперты сходятся во мнении, что измерение АД – не совсем простое и весьма ответственное мероприятие. Правила измерения АД разработаны давно и общеизвестны, однако о них часто забывают не только пациенты, но и врачи в повседневной практике. Между тем в последней версии европейских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) особый акцент сделан на важности получения достоверных результатов в отношении уровня АД. Эксперты призывают ориентироваться не только на значения, полученные при офисном измерении, но также на результаты домашнего контроля и суточного мониторинга АД (СМАД).

### Измерение офисного АД

Согласно европейским и британским рекомендациям [1, 2] правила измерения офисного АД, определяемого на приеме у врача, сводятся к следующему:

- Перед измерением АД следует дать больному возможность посидеть несколько минут в спокойной обстановке.
- Измерять АД следует по крайней мере 2 раза с интервалом в 1-2 мин, в положении сидя; если первые 2 значения существенно различаются, повторить измерения. На усмотрение врача можно рассчитать среднее значение АД.
- Для повышения точности измерений у больных с аритмиями, например с фибрилляцией предсердий, следует выполнить повторные измерения АД.
- Необходимо использовать стандартную манжету шириной 12-13 см и длиной 22-32 см. Однако следует иметь манжеты большего и меньшего размера соответственно для полных (окружность плеча >32 см) и худых рук. Размер манжеты должен соответствовать размеру руки: резиновая раздуваемая часть манжеты должна охватывать не менее 80% окружности плеча.
- Манжета должна находиться на уровне сердца независимо от положения пациента. Манжета накладывается на плечо, нижний край ее – на 2 см выше локтевого сгиба.
- При использовании аускультативного метода систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД) фиксируют в фазы I (появление) и V (исчезновение) тонов Короткова соответственно.
- При первом визите следует измерить АД на обеих руках, чтобы выявить его возможную разницу. В этом случае ориентируются на более высокое значение АД. Целесообразно измерять АД на ногах, особенно у больных моложе 30 лет; измерение проводится с помощью широкой манжеты; фонендоскоп располагается в подколенной ямке.
- У пожилых людей, больных сахарным диабетом и пациентов с другими состояниями, которые могут сопровождаться ортостатической гипотонией, целесообразно измерить АД через 1 и 3 мин после пребывания в положении стоя. Значимым считается снижение САД на 20 мм рт. ст. и/или ДАД на 10 мм рт. ст.
- Если АД измеряется обычным сфигмоманометром, следует измерить частоту сердечных сокращений путем пальпации пульса (не менее 30 с) после повторного измерения АД в положении сидя.

### Домашний контроль АД и СМАД

Несмотря на наиболее убедительную доказательную базу, уровень офисного АД не дает полной картины о профиле суточного АД, который зависит от целого ряда факторов: состояния больного, метеословий, времени суток. АД, измеренное на приеме у врача, предоставляет только часть информации, и далеко не во всех случаях врач может сделать вывод о наличии у пациента АГ только на основании определения высоких цифр АД при офисном измерении. Сегодня все чаще обсуждается проблема гипертензии «белого халата», для которой характерно повышение АД исключительно на приеме у врача. С другой стороны, не менее известно и обратное явление – маскированная АГ (или изолированная амбулаторная АГ), когда при офисном измерении фиксируется нормальное АД, а вне стен лечебного учреждения его уровень постоянно повышен.

По данным популяционных исследований, распространенность маскированной АГ в Европе в среднем составляет 13% [3]. При этом сердечно-сосудистая заболеваемость у лиц с маскированной АГ примерно в 2 раза выше, чем при истинной нормотонии, и сопоставима с таковой при стойкой АГ [3-5]. Исследователи считают, что АД, измеренное в домашних условиях, наиболее тесно коррелирует с поражением органов-мишеней, в частности с гипертрофией левого желудочка [6, 7]. Результаты домашнего измерения АД и СМАД играют важную роль и при подборе антигипертензивной терапии, тем самым повышая эффективность и безопасность лечения. Регулярное домашнее измерение АД позволяет формировать партнерские взаимоотношения между врачом и пациентом, повышает ответственность последнего за результаты лечения и, в итоге, способствует сохранению приверженности больного к терапии [8]. Показаниями к проведению домашнего контроля АД и СМАД, согласно рекомендациям, являются [1, 2]:

- Подозрение на гипертензию «белого халата»:
  - АГ 1 степени (140-159/90-99 мм рт. ст.) по данным офисного измерения;
  - высокое офисное АД у лиц с симптомами поражения органов-мишеней и у лиц с низким общим сердечно-сосудистым риском.
- Подозрение на маскированную АГ:
  - высокое нормальное АД в офисе (130-139/85-89 мм рт. ст.);
  - нормальное офисное АД у лиц с бессимптомным поражением органов-мишеней и у лиц с высоким общим сердечно-сосудистым риском;
  - эффект «белого халата»;
  - значительные колебания офисного АД в ходе одного или разных посещений врача;
  - вегетативная, ортостатическая, постпрандиальная, лекарственная гипотония; гипотония во время дневного сна;
  - повышение офисного АД или подозрение на преэклампсию у беременных;
  - выявление истинной и ложной резистентной АГ.

В дополнение к этим показаниям СМАД может проводиться в следующих ситуациях:

- Обследование больных АГ в сочетании с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, гипертрофией миокарда левого желудочка, сосудистыми заболеваниями головного мозга, нарушениями углеводного и липидного обмена, синдромом апноэ во сне.
  - Обследование лиц молодого возраста, имеющих неблагоприятную наследственность по АГ.
  - Контроль эффективности медикаментозного вмешательства, в том числе изучение индивидуального суточного ритма АД при хронотерапевтическом режиме медикаментозного лечения.
- Существуют также прогностические показания к проведению СМАД: перед оперативным лечением, перед родами, для оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

### Правила измерения АД при домашнем самоконтроле

При домашнем измерении АД действуют те же правила, что и при офисном. Больному необходимо разъяснить эти правила, дать устные, а лучше письменные указания. Рекомендуется не курить, не пить кофе и крепкий чай в течение 30 мин до исследования. Нежелательно измерять АД непосредственно после приема пищи.

При интерпретации результатов следует учитывать, что значения офисного АД обычно выше, чем домашнего и амбулаторного (определяемого методом СМАД), причем эта разница тем больше, чем выше офисные значения АД. Следует учитывать, что домашний самоконтроль АД может быть рекомендован не всем пациентам. Исключения составляют больные с когнитивными нарушениями, физическими ограничениями, повышенным уровнем тревожности. Кроме того, важно быть уверенным, что пациент не будет изменять дозы препаратов в зависимости от результатов самостоятельного измерения АД. Поэтому, прежде чем рекомендовать проведение домашнего контроля АД, следует провести с пациентом серьезную разъяснительную работу.

### Методы, используемые при измерении АД

#### Аускультативный метод

Стрелка anerоидного тонометра перед началом измерения должна находиться на нулевой отметке. Необходимо быстро накачать воздух в манжету до уровня давления, на 20 мм рт. ст. превышающего САД (до исчезновения пульса). Необходимо учитывать, что избыточно высокое давление в манжете вызывает дополнительные болевые ощущения и способствует повышению АД. Снижать давление в манжете нужно со скоростью примерно 2 мм рт. ст. в секунду. При АД >200 мм рт. ст. допускается увеличение этого показателя до 4-5 мм рт. ст. в секунду. Уровень давления, при котором появляется первый тон (I фаза тонов Короткова), соответствует САД. Уровень давления, при котором происходит исчезновение тонов (V фаза тонов Короткова), соответствует ДАД. У детей, подростков и лиц молодого возраста сразу после физической нагрузки, у беременных и при некоторых патологических состояниях у взрослых, когда невозможно определить V фазу тонов Короткова, следует попытаться определить IV фазу, которая характеризуется значительным ослаблением тонов. Если тоны очень слабы, то следует поднять руку и выполнить несколько сжимающих движений кистью, затем измерение повторить, при этом не следует сильно сдавливать артерию мембраной фонендоскопа.

Совершенно очевидно, что данная методика не так проста, как принято считать, и может вызвать затруднения у человека без специального образования. Еще больше затруднений она вызывает у пациентов, среди которых много лиц пожилого возраста, с ослабленным слухом, зрением и когнитивными расстройствами. Часто само измерение АД и боязнь ошибки становятся источником психоэмоциональной нагрузки, а значит, влияет на точность измерения. Необходимость самостоятельного нагнетания воздуха в манжету, являясь физической нагрузкой, сама по себе может привести к завышению САД и ДАД на 10-15 мм рт. ст. Многие пациенты не могут измерять давление сами и нуждаются в помощи родственников или соседей. Кроме того, измерение АД аускультативным методом может быть сопряжено с рядом ошибок, которые допускают даже медицинские работники.

#### Возможные ошибки при аускультативном измерении АД

- Неспособность точно идентифицировать тоны Короткова может привести к завышенной или заниженной оценке.
- Стремление клиницистов округлить показания в большую или меньшую сторону до ближайшего нуля, что недопустимо, особенно когда речь идет о пороговых значениях АД. Показатели рекомендуется округлять до ближайшего четного числа (например, до 142/92 мм рт. ст., а не до 140/90 мм рт. ст.).
- Ошибки «предпочтения определенным цифрам».
- «Аускультативный провал» (резкое ослабление и исчезновение тонов после прослушивания первых двух-трех отчетливых тонов) может служить причиной серьезной недооценки САД, если при первом измерении не проводится его пальпаторная оценка.
- Стенозирующие поражения артерий. При одностороннем поражении сосудов необходимо проводить измерение на контралатеральной руке, а при двустороннем поражении рекомендуется измерение на бедре.
- Повышенная ригидность крупных артерий. У пациентов старшей возрастной группы (>65 лет), а также у пациентов, длительное время страдающих сахарным диабетом, наблюдается повышенная ригидность крупных артерий, в некоторых случаях препятствующая их спадению при компрессии. При этом метод Н.С. Короткова дает завышение АД, т. е. «псевдогипертензию». Для ее исключения полезно одновременно с аускультацией определять АД пальпаторно и при отличии величин САД более чем на 15 мм рт. ст. провести определение ригидности плечевой артерии (например, ультразвуковыми методами). При выраженной ригидности определение АД возможно только инвазивно.

Продолжение на стр. 50.



# ДЛЯ КАРДІОЛОГІЇ

## Хартил® РАМІПРИЛ



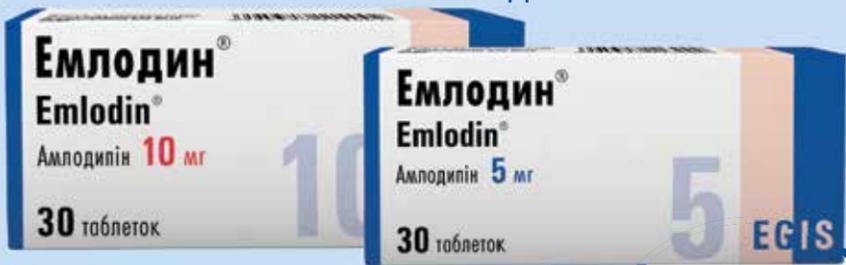
## Хартил®-Н РАМІПРИЛ+ГІДРОХЛОРОТІАЗИД



## Хартил® АМ РАМІПРИЛ+АМЛОДИПІН



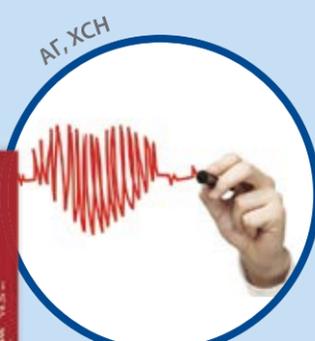
## Емлодин АМЛОДИПІН



## 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 С09А А05. Р.П. № UA/3196/01/02–04. Побічні реакції: головний біль, запаморочення, непродуктивний кашель, артеріальна гіпертензія.  
Хартил Н. Інгібітори АПФ та діуретики. Код АТХ С09В А05. 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 кальцієвих каналів. Код АТХ С09В В07. Р.П. № UA/13634/01/02, UA/13635/01/01, UA/13636/01/01. Побічні реакції: головний біль, запаморочення, непродуктивний кашель, артеріальна гіпертензія (раміприл); сонливість, набряки, головний біль (амлодипін) та інші.  
Алотендин. Селективні бета-блокатори та інші гіпотензивні засоби. Код АТХ С07 FВ. 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 С08С А01. Р.П. № UA/6382/01/01–03. Побічні реакції: сонливість, запаморочення, головний біль, артеріальна гіпертензія, біль в животі, нудота, набрякання гомілок, стомленість, астения та інші.  
Таллітон. Блокатори альфа- та бета-адренорецепторів. Карведилол. Код АТХ С07С G02. Р.П. № UA/0947/01/01–03. Побічні реакції: головний біль, сонливість, стомлюваність, гіпертензія, брадикардія, артеріальна гіпертензія, 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



Продолжение. Начало на стр. 48.

• Нарушения ритма сердца. Необходимо пальпировать лучевую артерию для оценки степени аритмии в ходе измерений. При редких нерегулярных сокращениях ориентироваться следует на значения АД, полученные при эпизодах регулярного ритма. При выраженной неравномерности необходимо ориентироваться на средние значения АД по результатам 4-6 последующих измерений.

Таким образом, измерение АД аускультативным методом, хотя и признано эталонным, все же далеко от идеала и не всегда может быть рекомендовано для домашнего мониторинга АД.

## Измерение АД с помощью электронных тонометров

Гораздо более удобными в использовании являются автоматические и полуавтоматические электронные тонометры. Практически все электронные приборы измеряют АД осциллометрическим методом. Их использование устранило проблемы, связанные с необходимостью обучения пациента навыкам аускультации, возможностью неточных измерений АД вследствие снижения зрения и слуха и ошибок «предпочтения определенным цифрам». Использование полуавтоматических электронных приборов не устраняет необходимости самостоятельного нагнетания воздуха в манжету. Эта проблема решается использованием автоматических приборов, которые обеспечивают автоматическое нагнетание и стравливание воздуха из манжеты, они более удобны для пациента. Автоматические приборы могут измерять АД на плече и запястье. В настоящее время использование манжеты, надеваемой на запястье, оправдано как вынужденная мера у лиц с очень большой окружностью плеча, а также если измерение АД на плече осложняют какие-либо заболевания (артрит, артроз) или когда у пациента возникают острые болевые ощущения при сдавливании руки в плечевой области. В большинстве современных приборов заложены интеллектуальные алгоритмы, одним из компонентов которых является автоматическое определение оптимального уровня компрессии уже в ходе первого измерения, что повышает точность измерения и исключает чрезмерное пережатие сосудов плеча. Новинка последних лет – манжеты с расширенным диапазоном охвата руки. Важно отметить, что данные приборы улавливают сниженную пульсовую волну, что позволяет с меньшими ограничениями использовать их у пациентов с нарушениями ритма сердца. Дополнительным плюсом электронных приборов является и наличие памяти измерений.

Следует помнить, что для использования рекомендуются только те приборы, которые успешно прошли клиническую валидацию, выполняющуюся в настоящее время согласно трем стандартным протоколам: AAMI/ANSI (США), BHS (Великобритания) и ESH-2010 (европейский протокол, разработанный специалистами Европейского общества по изучению гипертонии). Список приборов, успешно прошедших клиническое тестирование по этим протоколам, приводится и регулярно обновляется на сайте [www.dableducational.org](http://www.dableducational.org). Приборы для измерения АД, как электронные, так и aneroidные, должны откалибровываться и проходить регулярное техническое обслуживание и калибровку не реже чем 1 раз в 6 мес.

Что касается использования электронных устройств врачами на приеме, то до сих пор сохраняется предубеждение об их недостаточной точности. Действительно, осциллометрический метод измерения недостаточно надежен при аритмичном пульсе. Кроме того, примерно у 3-7% кардиологических больных эти приборы определяют значения АД, устойчиво отличающиеся от определения АД аускультативным методом более чем на 10 мм рт. ст. по невыясненным причинам [8], в связи с чем необходимы контрольные сопоставления показателей. Вместе с тем сильные стороны автоматических устройств в условиях амбулаторного приема и стационара очевидны. Это, во-первых, удобство и существенная экономия времени врача. А во-вторых, все та же функция напоминания, позволяющая «донести» цифры АД без искажений до момента заполнения медицинской документации. Примирить между собой данные противоречия позволяет создание новой функции – «режим аускультации», которая появилась, например, в двух новых моделях из профессиональной линейки OMRON. Эти приборы рекомендованы для использования в врачебных кабинетах, больницах и других медицинских учреждениях. В режиме аускультации устройство не измеряет АД. Прибор только нагнетает и спускает воздух, а измерение производит медицинский работник при помощи фонендоскопа методом аускультации. При недостаточном давлении в манжете можно воспользоваться ручным нагнетанием воздуха. Пульс в режиме аускультации не измеряется. Также не включается индикатор аритмии, но в нем и нет необходимости. В каждом конкретном случае врач может выбрать, каким режимом воспользоваться: автоматическим или аускультативным. При обоих режимах последнее значение АД остается в памяти прибора. В автоматическом режиме существует еще одна полезная функция – обнаружение движущегося тела, в этот момент измерение АД прекращается на 5 с, затем прибор возобновляет попытку измерения [9, 10].

## Проведение СМАД

СМАД существенно расширяет возможности врача как в диагностике, так и в лечении АГ. СМАД предоставляет важную информацию о состоянии механизмов сердечно-сосудистой регуляции, позволяет определять суточный ритм АД, ночную гипотензию и гипертензию, динамику АД во времени и равномерность антигипертензивного эффекта препаратов. Сегодня назрела необходимость более широкого использования данного метода в практическом здравоохранении, и, по-видимому, в ближайшем будущем СМАД станет стандартной методикой для обследования и подбора эффективной терапии больных АГ.

Автоматические носимые приборы для СМАД воспроизводят алгоритм аускультативного или осциллометрического методов измерения. Практика использования даже самых совершенных автоматических измерителей АД показывает, что они остаются сравнительно «незащищенными» от артефактов, возникающих при физической активности, движениях руки, нарушениях ритма сердца [11]. В ряде современных приборов предусмотрены дополнительные средства повышения надежности данных:

- альтернативный метод измерения АД, когда каждое измерение прибор анализирует согласно критериям как аускультативного, так и осциллометрического метода;
- режим подтверждения «выпадающих» значений, когда прибор автоматически распознает измерения, существенно отличающиеся от предшествующих, и через 5 мин проводит «подтверждающее» повторное измерение;
- полное сохранение в памяти информативных сигналов при измерении.

Последний режим присутствует только в аппаратах последнего поколения. При анализе данных врач получает возможность просмотреть на экране компьютера весь процесс измерения и принять экспертное заключение о надежности этого измерения АД. В результате данный режим позволяет легко распознать артефакты и кардинально повысить надежность измеренных прибором значений АД.

Метод СМАД позволяет рассчитывать среднесуточные показатели АД и пульса, средние значения АД в дневной и ночной период, определять степень ночного снижения и утреннего повышения АД, реакцию АД на физические нагрузки и психоэмоциональные стрессы, степень и длительность гипертонической нагрузки на органы-мишени, вариабельность АД и пульса в течение суток, выявлять эпизоды гипотонии. К основным показателям оценки результатов СМАД относятся средние величины, индексы нагрузки давлением, показатели суточного ритма АД, вариабельность АД, индексы оценки утреннего подъема АД. Полученные средние величины дают главное представление об уровне АД у конкретного больного, являются наиболее надежными и воспроизводимыми, обладают высокой прогностической значимостью, что доказано многочисленными исследованиями.

Для оценки суточного ритма АД используют показатель степени ночного снижения АД. Он отражает разницу между средними значениями АД в дневное и ночное время. Для определения степени ночного снижения АД в процентах используют формулу:

$$(\text{САДд} - \text{САДн}) \times 100\% / \text{САДд},$$

где САДд – среднее АД днем, САДн – среднее АД ночью.

Пациентов с суточным индексом 10-20% называют «дипперами» (dippers). Реже встречаются больные, у которых АД ночью снижается меньше или не снижается совсем. Они относятся к категории «нон-дипперов» (non-dippers), суточный индекс при этом <10%. Выделяют также группу пациентов с чрезмерным падением АД в ночное время – over-dippers. Суточный индекс у них >20%. Существует и группа с устойчивым повышением ночного АД (night-peakers), где регистрируется ночной подъем АД и суточный индекс имеет отрицательное значение.

По результатам СМАД более точно можно прогнозировать течение АГ. Высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений АГ будет наблюдаться в следующих случаях:

- резко выраженный утренний подъем АД;
- снижение суточного индекса при отсутствии снижения АД в ночные часы;
- повышение суточного индекса в случае избыточного снижения АД ночью у больных с выраженным атеросклерозом;
- высокие цифры среднего АД;
- высокий индекс вариабельности АД.

Считается, что наиболее значимыми в прогнозе поражения органов-мишеней являются показатели вариабельности АД, степень ночного снижения АД, нагрузка давлением, которые существенно различаются у лиц с нормальным АД и больных АГ.

Для успешного проведения СМАД важно тщательно подготовить к обследованию не только прибор, но и пациента. Ключевыми аспектами являются обучение пациента особенностям мониторинга и обеспечение его специальной инструкцией наряду с формуляром для ведения дневника.

## Литература

1. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz, J. Redon, A. Zanchetti, M. Bohm, T. Christiaens, R. Cifkova, G. De Backer, A. Dominiczak, M. Galderisi, D.E. Grobbee, T. Jaarsma, P. Kirchhof, S.E. Kjeldsen, S. Laurent, A.J. Manolis, P.M. Nilsson, L.M. Ruilope, R.E. Schmieder, P.A. Sirnes, P. Sleight, M. Viigimaa, B. Waeber, F. Zannad // Journal of Hypertension 2013; Vol. 31 (7): 1281-1357.
2. Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults. Clinical Guideline 127. Methods, evidence, and recommendations. August 2011. Available at: <http://guidance.nice.org.uk/CG127>.
3. Fagard R.H., Cornelissen V.A. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis // J Hypertens. 2007; Vol. 25: 2193-2198.
4. Pierdomenico S.D., Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta-analysis // Am J Hypertens. 2011; Vol. 24: 52-58.
5. Bobrie G., Clerson P., Menard J., Postel-Vinay N., Chatellier G., Plouin P.F. Masked hypertension: a systematic review // J Hypertens. 2008; Vol. 26: 1715-1725.
6. Gaborieau V., Delarche N., Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring vs. self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage // J Hypertens. 2008; Vol. 26: 1919-1927.
7. Bliziotes I.A., Destounis A., Stergiou G.S. Home vs. ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis // J Hypertens. 2012; Vol. 30: 1289-1299.
8. Ощепкова Е.В., Цагарейшвили Е.В., Зелвян П.А., Рогоза А.Н. Самоконтроль артериального давления в домашних условиях – метод повышения приверженности к лечению больных артериальной гипертензией // Тер. арх. – 2004. – Т. 76 (4). – С. 90-94.
9. O'Brien E., Atkins N., Stergiou G., Karpettas N., Parati G., Asmar R., Imai Y., Wang J., Mengden T., Shennan A. on behalf of the Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension. European Society of Hypertension International Protocol revision 2010 for the Validation of Blood Pressure Measuring Devices In Adults // Blood Press Monit. 2010; Vol. 15: 23-38.
10. American National Standard. Non-invasive sphygmomanometers. Part 2: Clinical validation of automated measurement type. ANSI/AAMI/ISO 81060-2: 2009. Association for the Advancement of Medical Instrumentation, Arlington, Virginia: AAMI, 2009.
11. Рогоза А.Н., Агальцов М.В., Сергеева М.В. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии. Нижний Новгород: Петр Телегин; ДЕКОМ, 2005.

Подготовила Наталья Очеретяная



# СУСТАМАР: ренессанс терапії остеоартроза, вселяючий надіжду

Незважаючи на сучасні досягнення медицини і постійно поповнюючийся арсенал терапевтичних засобів, остеоартроз (ОА) залишається актуальною проблемою во всем мире. Це захворювання, приводящее в конечном итоге не только к утрате трудоспособности, но и к инвалидности пациентов, поражает каждого десятого жителя планеты старше 40 лет и каждого второго старше 60 (M. Moura, L. Lopez et al., 2016). Проблемы, связанные с ОА, не ограничиваются постоянной болью: малоподвижный образ жизни, частый прием обезболивающих препаратов, стресс, обусловленный потерей физической и социальной активности, – все эти факторы приводят к развитию ряда серьезных сопутствующих заболеваний, которые утяжеляют состояние пациентов и сокращают продолжительность жизни.

В настоящее время международные эксперты признают, что применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при ОА не решает всех проблем, сопровождающих это заболевание, а их длительное применение ассоциируется с опасными, а иногда и угрожающими жизни побочными эффектами, например, желудочно-кишечными кровотечениями. К препаратам группы хондромодуляторов, которые являются популярными средствами терапии ОА в некоторых странах, отношение с точки зрения доказательной медицины неоднозначное. Так, при обновлении своих рекомендаций Международная ассоциация по исследованию ОА (OARSI, 2014) охарактеризовала препараты хондроитина и глюкозамина как «не подходящие» для проведения модифицирующей терапии и «сомнительные» для облегчения симптомов в связи с недостаточными убедительными доказательствами эффективности. Немедикаментозные методы лечения ОА – лечебная физкультура, физиотерапевтические процедуры, массаж, рефлексотерапия – все эти мероприятия, хотя и облегчают состояние пациентов, однако не останавливают прогрессирующую дегенерацию компонентов сустава и потерю его функции. В связи с этим поиск альтернативных путей лечения ОА продолжается. Новым подходом в лечении ОА является применение экстракта из корней мартинии душистой (Naragorhutum grosimbens) в составе комплексной терапии заболевания. Экстракт мартинии переживает сейчас ренессанс использования в артрологии. Он рассматривается как безопасная и экономически целесообразная альтернатива химически синтезированным и дорогостоящим биотехнологическим болезнью-модифицирующим препаратам. При этом в случае легкого течения заболевания экстракт мартинии может использоваться как препарат для монотерапии. В то же время он может быть рекомендован к применению в сочетании с другими препаратами базисного ряда как часть комбинированного лечения более тяжелых форм ОА.

Мартиния душистая – частичка загадочной природы Южной Африки – произрастает в полусухих саваннах «черного континента» и является одной из главных лечебных трав в этом регионе. Местное население использовало клубни растения для лечения заболеваний суставов и позвоночника, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, мочевого пузыря. Лекарственным сырьем являются клубневидные корни мартинии, которые собирают после того, как растение отцветет. Лечебные свойства растения обусловлены наличием большого количества биологически активных веществ: гликозидов, тритерпеноидов, фитостеролов, ароматических кислот, флавоноидов. Механизмы терапевтического действия этих веществ изучены с помощью современных научных инструментов и методов (проведено более 50 исследований различных уровней).

Исследованиями последнего десятилетия установлено, что активные компоненты экстракта мартинии подавляют воспалительное посредством уменьшения высвобождения и синтеза важнейших медиаторов

воспалительного каскада, а также путем ингибирования экспрессии микроРНК, кодирующих провоспалительные интерлейкины (M. Sanders, O. Grundmann, 2011). Блокада синтеза TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 одновременно подавляет выработку матриксных металлопротеиназ в хондроцитах, которые вовлечены в процессы дегенерации хрящевой ткани (G. Schulze-Tanzil et al., 2004). В этом году опубликованы результаты исследования, свидетельствующие о том, что гарпагозид и гарпагид (два основных гликозида экстракта мартинии) являются высокоселективными ингибиторами ЦОГ-2 с силой связывания, сопоставимой с таковой классических НПВП (A. Rahimi et al., 2016). Данные механизмы объясняют не только противовоспалительное и болеутоляющее действие, но и истинный хондропротективный эффект мартинии с позиций современной науки.

Лекарственный препарат немецкого производства СУСТАМАР, содержащий в 1 таблетке 480 мг сухого экстракта мартинии, – результат рационального сочетания традиционной терапии и достижений современной фармацевтики. Практическим врачам хорошо известно, что далеко не каждый фитопрепарат подтвердил свою эффективность с точки зрения доказательной медицины. СУСТАМАР – тот редкий препарат, для которого существуют убедительные доказательства в виде результатов клинических исследований (в исследованиях приняли участие более 3 тысяч пациентов). Его дозозависимая клиническая эффективность в отношении уменьшения суставной боли и улучшения двигательной функции суставов подтверждена результатами исследований в популяциях пациентов с ОА и другими ревматическими заболеваниями. Так, по данным исследования с участием 250 пациентов (S. Chrusasik et al., 2002),

таблетированный сухой экстракт мартинии в течение 8 нед обеспечивал уменьшение боли при ОА тазобедренных суставов на 54%, а при ОА коленных суставов – на 38% относительно исходных показателей. В исследовании M. Warnock и соавт. (2007) у 259 пациентов с артралгиями разной этиологии было получено статистически достоверное облегчение боли, уменьшение скованности, улучшение функции и повышение качества жизни в результате 8-недельной терапии экстрактом мартинии. Выраженный противоболевой эффект экстракта мартинии при ОА коленных и тазобедренных суставов подтвердили систематические обзоры и метаанализы, посвященные вопросам его клинической эффективности (L.G. Ameye, W.S. Chee, 2006; J.E. Chrusasik, B.D. Roufogalis et al., 2007).

Авторы обзоров также отмечают высокую безопасность терапии экстрактом мартинии, которая принципиально отличается от профиля безопасности и переносимости НПВП. При применении экстракта мартинии в дозах до 2000 мг в сутки редкие побочные эффекты обычно ограничивались незначительной диспепсией и не требовали отмены терапии; значимых лекарственных взаимодействий не наблюдалось (J. Vlachojannis et al., 2008).

Таким образом, эффективная терапия ОА экстрактом мартинии открывает новые перспективы на фоне явных ограничений применения НПВП и хондромодуляторов. Безусловно, в серьезных случаях – у пациентов с продвинутыми стадиями ОА и выраженным болевым синдромом трудно обойтись без назначения НПВП. Однако дополнительное назначение препарата СУСТАМАР означает возможность более быстрого и эффективного купирования боли и, следовательно, уменьшения потребности в приеме НПВП и даже их отмену во многих случаях (у 60% пациентов). Это, в свою очередь, улучшает переносимость

терапии и снижает частоту ее побочных эффектов. Такую особенность экстракта мартинии, как дозозависимый обезболивающий эффект, целесообразно использовать на практике, подбирая оптимальную дозу для конкретного пациента в зависимости от выраженности симптомов. Так, для облегчения резко выраженной боли и подавления воспаления препарат следует принимать в течение 2-3 нед по 2 таблетки 2 раза в сутки. После того как состояние начнет улучшаться, можно перейти на дозировку по 1 таблетке 2 раза в сутки. Рекомендуемые курсы терапии – 4-16 нед, что соответствует длительности большинства клинических исследований. В то же время есть данные и о более длительном применении экстракта мартинии. Так, результаты клинического исследования, продолжавшегося в течение 1 года, показали высокую приверженность пациентов к лечению препаратом СУСТАМАР – 96% (Vlachojannis et al., 2008). Соответственно, подбор дозировки и длительности терапии может быть индивидуальным, решающим проблемы каждого конкретного пациента.

С учетом накопленной базы фундаментальных, клинических исследований и практического опыта можно с уверенностью говорить о том, что СУСТАМАР – это, по сути, единственный истинный хондропротектор, подходящий на роль базисного средства в составе комбинированной терапии ОА. Долгожданная альтернатива НПВП с научно обоснованными механизмами действия наконец-то появилась в арсенале врачей. А пациенты, неудовлетворенные результатами широко распространенного лечения с использованием хондромодуляторов, НПВП и др., уже сегодня могут оценить все преимущества нового препарата СУСТАМАР, которые непосредственно отражаются на качестве их жизни.

Подготовил Дмитрий Молчанов



# СУСТАМАР

Екстракт МАРТИНІЇ **480 мг**

АРТРОЗ  
АРТРИТ  
ОСТЕОХОНДРОЗ

**Сустамар**  
480 мг  
екстракт мартинії

## Мрія суглобів!

- Новий німецький хондропротектор комбінованої дії
- Лікування дегенеративних та запальних захворювань суглобів
- Ефективність та безпека доведена ґрунтовними дослідженнями

Дає змогу відмовитися від прийому НПЗП у 60% та ГКС у 56% пацієнтів з остеоартритом

www.esparma.com.ua

# КРАТАЛ *природна сила для вашого серця*

- **ПОЛІПШУЄ** кровопостачання та функціональний стан міокарда
- **НОРМАЛІЗУЄ** частоту серцевих скорочень
- **ПІДВИЩУЄ** фізичну та розумову працездатність



- *при нейроциркуляторній дистонії*
- *при хронічній ішемічній хворобі серця (у складі комбінованої терапії)*

БХФЗ  бсрр

Коротка інформація про лікарський засіб КРАТАЛ. Склад: діючі речовини: 1 таблетка містить глибокий екстракт густий (*Crataegiae fructus extractum spissum*) - 43 мг, собачої кропиви екстракт густий (*Leonuriae herba extractum spissum*) - 87 мг, таурин - 867 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Комбіновані кардіологічні засоби. Код АТХ С01Е Х. Фармакологічні властивості. Кратал поліпшує кровопостачання та функціональний стан міокарда, збільшує «коронарний резерв», поліпшує скорочувальну та насосну функції серцевого м'яза, зменшує артеріальний тиск та нормалізує частоту серцевих скорочень. Показання. Нейроциркуляторна дистонія; у складі комбінованої терапії при: хронічній ішемічній хворобі серця; пострадіаційному синдромі. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату; виражені брадикардія та артеріальна гіпотензія. Спосіб застосування та дози. Тривалість лікування та дозу визначає лікар індивідуально. Препарат застосовувати внутрішньо, по 1-2 таблетки 3 рази на добу перед їдою. Курс лікування становить 3-4 тижні. Побічні реакції. Можливі прояви підвищеної чутливості, алергічні реакції, диспептичні явища, загальна слабкість, підвищена втомлюваність, запаморочення, сонливість, артеріальна гіпотензія, брадикардія. Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 2 блістери в паці; по 60 таблеток у контейнері та паці. Категорія відпуску. Без рецепта. Виробник. ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел.:(044) 205-41-23; (044) 497-71-40 [www.bcpr.com.ua](http://www.bcpr.com.ua).

Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування.

Р. п. МОЗ України № UA /3866/01/01 від 19.08.2015. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

# Як оптимізувати комплексне лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця?

**Проблема серцево-судинних захворювань (ССЗ) набуває дедалі більшої актуальності, адже в структурі загальної смертності населення всього світу саме кардіоваскулярна патологія обіймає провідні позиції. У групі ССЗ чільне місце посідає ішемічна хвороба серця (ІХС), тому відбуваються постійне вдосконалення та пошук найефективніших фармакотерапевтичних методів лікування цього захворювання.**

Класично ІХС визначають як гостре чи хронічне ураження серця, спричинене зменшенням або припиненням надходження крові до міокарда у зв'язку з атеросклеротичним процесом у коронарних судинах або порушенням регуляції їхнього тону, що призводить до невідповідності між коронарним кровообігом та потребою міокарда в кисні. Серед безпосередніх причин розвитку ІХС слід виокремити тривалий спазм, тромбоз коронарних артерій і функціональне перенапруження міокарда. Не менш важливу роль у формуванні ІХС відіграє такий етіологічний фактор, як психоемоційне перенапруження, що призводить до ангіоневротичних порушень насамперед на рівні мікроциркуляції (О.І. Струков, 1995).

Відповідно до клінічної класифікації ІХС її хронічними формами можна вважати стенокардію (стабільна стенокардія напруження й вазоспастична стенокардія), кардіосклероз (вогнищевий і дифузний) та безбольову форму (підтверджують на підставі інструментальних методів дослідження функцій міокарда). Згідно з даними одного зі світових демографічних реєстрів пацієнтів з ІХС (n=33 177) в Україні стенокардію як форму ІХС зафіксовано у 86% випадків (P.G. Steg et al., 2012). Ще в одному вітчизняному дослідженні було показано, що майже через 3 роки частота реєстрації нападів стенокардії у хворих на ІХС, яким було виконано ревазуляризацію міокарда, становила 69% після стентування коронарних артерій та 77% після аортокоронарного шунтування (О.М. Пархоменко, 2010). Отже, навіть у разі застосування високотехнологічних методів лікування якість життя багатьох пацієнтів з ІХС залишається доволі низькою внаслідок зберігання нападів стенокардії.

Лікувальна тактика при ІХС полягає насамперед у немедикаментозній корекції наявних факторів ризику, модифікації способу життя та медикаментозній терапії. Програма корекції факторів ризику для таких пацієнтів передбачає відмову від тютюнопаління, контроль маси тіла (індекс маси тіла має бути в межах 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>), дотримання гіполіпідемічної дієти та помірні фізичні навантаження, інтенсивність яких визначають індивідуально. Не менш важливим аспектом ведення пацієнтів з ІХС є зниження рівня стресу, тож сьогодні ролі цього фактора в прогресуванні ССЗ приділяють багато уваги.

Згідно з Уніфікованим клінічним протоколом МОЗ України з лікування стабільної ІХС оптимальна медикаментозна терапія пацієнтів із хронічними формами захворювання включає призначення щонайменше одного препарату, який впливає на симптоми стенокардії, та препаратів для запобігання ускладненням хвороби. Обов'язковим є медикаментозне лікування супутніх захворювань, що чинять негативний вплив на перебіг ІХС (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет – ЦД, хронічна хвороба нирок тощо).

До схеми лікування стабільної стенокардії включено нітрати короткої дії, бета-блокатори (ББ) або блокатори кальцієвих каналів (БКК), що знижують частоту серцевих скорочень. У разі недостатньої ефективності терапії необхідно комбінувати ББ та БКК дигідропіридинового ряду. Препаратами другого ряду є нітрати пролонгованої дії, івабрадин, триметазидин і ранолазин в адекватних дозах.

З метою зниження серцево-судинного ризику та профілактики ускладнень ІХС рекомендовано застосування антиагрегантів і статинів. Зокрема, препарати ацетилсаліцилової кислоти (АСК) призначають у дозі 75-150 мг на добу на постійний прийом усім хворим на ІХС за відсутності протипоказань. При цьому пацієнти, яким провели перкутанне коронарне втручання, потребують подвійної антитромбоцитарної терапії (АСК і клопідогрель) щонайменше протягом року. Що стосується статинів, то їх призначають усім пацієнтам зі встановленим діагнозом ІХС незалежно від рівнів загального холестерину й холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ).

Проте треба зауважити, що не завжди за допомогою стандартної терапії ІХС можна ефективно контролювати перебіг захворювання й істотно знизити серцево-судинний ризик. Навіть за умови призначення стандартного сучасного лікування в пацієнтів спостерігають досить високий залишковий (резидуальний) кардіоваскулярний ризик. Зокрема, це властиво пацієнтам із додатковими серйозними факторами ризику, наприклад із ЦД 2 типу. Так, результати одного з клінічних досліджень показали, що навіть досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ на тлі прийому максимально високих доз статинів у таких хворих не усуває повністю ризик серцево-судинних ускладнень (гострого порушення мозкового кровообігу й гострого інфаркту міокарда) (LaRosa et al., 2005).

Слід зазначити, що пацієнти з ІХС найчастіше належать до групи похилого віку й здебільшого мають коморбідну патологію, яка потребує застосування додаткової медикаментозної терапії. Отже, хворі на ІХС змушені приймати велику кількість лікарських засобів, і це негативно відображається на їхній прихильності до лікування.

У світлі цієї проблеми виникає немало дискусійних моментів у взаємовідносинах лікар-пацієнт, і в реальній практиці не завжди вдається зробити ці взаємовідносини справді партнерськими. Тому при визначенні лікувальної тактики лікар повинен урахувати багато факторів, зокрема прихильність пацієнта до виконання рекомендацій, можливі взаємодії між різними групами лікарських засобів, ризики щодо виникнення небажаних реакцій тощо.

Останніми роками дедалі частіше порушують ще одну проблему в галузі ведення пацієнтів із ССЗ, зокрема з ІХС. Ці захворювання доволі часто супроводжуються тривожно-депресивними розладами, порушеннями сну, підвищеною дратівливістю, особливо у разі тяжкого перебігу. Використання в таких випадках антидепресантів і снодійних засобів – не завжди найкращий спосіб розв'язання проблеми. Це пов'язано і з відсутністю бажання у хворого приймати ще один лікарський засіб, і з великою кількістю побічних ефектів антидепресантів. Практичним лікарям добре відомо, що чим більшу кількість препаратів буде запропоновано пацієнтові, тим вищою є ймовірність погіршення комплаєнсу й самостійної відміни терапії.

У зв'язку з цим зрозуміло, що вибір стратегії лікування у коморбідних пацієнтів з ІХС потребує не лише кваліфікованого лікарського підходу, а й терпіння та довіри з обох сторін (і лікаря, і пацієнта). Тому в прагненні вдосконалити схему лікування хворих на ІХС слід бути обережним і ретельно обдумувати кожне призначення.

Слід визнати, що серед населення нашої країни більшою довірою користуються фітопрепарати, котрі сприймаються пацієнтами як більш безпечні порівняно з хімічно синтезованими лікарськими засобами.

**Призначення фітопрепаратів іноді дійсно є тим кроком, який дає змогу забезпечити додаткові позитивні ефекти й зберегти прихильність пацієнтів до тривалого лікування. На фармацевтичному ринку України одним із таких фітопрепаратів є Кратал.**

Це комбінований засіб, до складу котрого входять таурин, екстракт плодів глоду густого та екстракт кропиви собачої (пустирника). Таурин (2-аміноетансульфонова кислота) – це кінцевий продукт обміну амінокислот, які містять сірку (метіонін, цистеїн, гомоцистеїн, цистін). Відомо, що таурин має антиоксидантні та детоксикаційні властивості за рахунок участі в обміні жирів та жиророзчинних вітамінів. Крім цього, таурин впливає на мітохондріальний синтез білка, оскільки взаємодіє з уридином (циклічним нуклеотидом), що й зумовлює модифікацію транспортної РНК мітохондрій (М.Б. Анциферов, 2002).



Цікаво, що в результаті проведеного багатоцентрового епідеміологічного дослідження CARDIAC (Cardiovascular Diseases and Alimentary Comparison), де оцінювали зв'язок між ССЗ та особливостями харчування, виявлено зворотну кореляцію між уживанням таурину та смертністю населення від ускладнень ІХС. Контроль проведення цього дослідження здійснювала Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ). При детальній аналізі його даних за допомогою методу лінійної регресії було виявлено, що смертність від ІХС у 59% випадків асоціювалася з дефіцитом таурину й поліненасичених жирних кислот у продуктах харчування (Y. Yamori et al., 2005).

Для таурину є властивим іще один цікавий ефект: експериментально доведено його протективний вплив на функцію підшлункової залози на ізольованих острівцях Лангерганса в умовах оксидативного стресу, індукованого високими концентраціями глюкози та жирних кислот (М.Б. Анциферов, 2002).

Що стосується глоду, то його плоди містять різноманітні флавоноїди (кверцетин, вітексин тощо), завдяки яким реалізуються його судинорозширювальний, седативний та гіполіпідемічний ефекти. У результаті відбуваються покращення обмінних процесів у міокарді та підвищення його скоротливої здатності.

Пустирник (один із видів – пустирник серцевий, *Leonurus cardiaca*) є багаторічною трав'янистою рослиною родини ясноткових (губоцвітих) – *Lamiaceae* (*Labiatae*). Він містить велику кількість флавоноїдів (квінквелозид, рутин, кверцетин тощо), алкалоїдів (леонурин і леонуринин), вітамінів (аскорбінова кислота, токоферол), макро- й мікроелементів (К, Са, Na, S тощо). Завдяки цим речовинам пустирник чинить антигіпертензивний, седативний, спазмолітичний і легкий сечогінний ефекти.

Пустирник є основою препаратів, котрі застосовують для лікування дратівливості, безсоння, неврастенії, депресії, вегето-судинної дистонії та інших захворювань. Відомо також, що пустирник виявляє позитивний ефект при шлунково-кишкових розладах, дисфункції підшлункової залози.

**З огляду на вищеописані діючі речовини Кратал має антиангінальні, антиоксидантні, седативні та кардіотонічні властивості. Препарат регулює енергетичний дисбаланс міокарда в умовах ішемії за рахунок інгібування процесів перекисного окислення ліпідів та позитивного впливу на продукцію циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ). Завдяки цьому здійснюється позитивний вплив на скорочувальну функцію міокарда.**

Тож комбінація декількох фітокомпонентів у препараті Кратал дає можливість одночасно позитивно впливати на діяльність як серцево-судинної, так і нервової системи, що важливо для хворих, котрі потребують зниження рівня тривоги, покращення якості сну. Крім того, Кратал знижує ознаки дигіталісної інтоксикації, що важливо для пацієнтів, які мають супутні порушення ритму серця й змушені приймати препарати дигіталісу.

Кратал призначають перед їдою внутрішньо, по 1-2 таблетки 3 рази на добу. Курс лікування становить 3-4 тиж. Усі компоненти препарату практично повністю всмоктуються зі шлунково-кишкового тракту, досягаючи максимальної концентрації в крові через 2 год.

**Отже, застосування препарату Кратал у комплексній терапії хронічних форм ІХС дасть змогу ефективніше контролювати перебіг захворювання, зменшити виразність супутніх проблем (покращити сон, працездатність, настрій), а також підвищити прихильність пацієнтів до комплексного лікування.**

Підготувала Людмила Онищук

# Стандарти та рекомендації з перехідної допомоги пацієнтам молодого віку з ювенільним початком ревматичних захворювань (EULAR/PReS, листопад, 2016 р.)



М.Б. Джус

eular  
PReS

У цьому році експерти Європейської протиревматичної ліги та Європейського товариства дитячих ревматологів (EULAR/PReS) оприлюднили стандарти й рекомендації щодо перехідної допомоги пацієнтам молодого віку (ПМВ) з ювенільними ревматичними захворюваннями та патологією опорно-рухового апарату. Кінцевий консенсус містить 12 рекомендацій, сфокусованих на перехідній допомозі ПМВ із зазначеними захворюваннями. Рекомендації включають: високоякісну допомогу в ранньому підлітковому віці; інтегральну роль координатора перехідної допомоги; протоколи перехідної допомоги; принципи ефективної комунікації; трансфер документації; електронну базу з відкритим доступом; навчання спеціалістів; гарантоване фінансування задля впровадження лікування у дорослій ревматології та потреб доказової медицини. Ці консенсусні рекомендації, що ґрунтуються на експертній оцінці, формують стратегію досягнення оптимальних результатів у перехідній допомозі ПМВ з ювенільними ревматичними захворюваннями та патологією опорно-рухового апарату. Вони повинні впроваджуватися з урахуванням контексту кожної країни та системи охорони здоров'я. У цій публікації надаємо скорочений переклад зазначених рекомендацій.

## Вступ

За визначенням Товариства підліткової медицини, перехідна допомога — це цілеспрямований, запланований перехід підлітків та ПМВ із хронічними захворюваннями від педіатрично-орієнтованої до орієнтованої на дорослих системи надання медичної допомоги. Адміністративний аспект — це перехід від педіатричної до терапевтичної допомоги; протягом переходу ПМВ отримують необхідні навички та знання. Підлітковий та юнацький вік — важливі періоди розвитку для всіх ПМВ, які потребують просвіти та підтримки з метою формування відповідального ставлення до власного здоров'я у дорослому віці. Схожі принципи стосуються й ПМВ із хронічними захворюваннями (зокрема, з ювенільними ревматичними захворюваннями та патологією опорно-рухового апарату), які потребують отримання навичок для самостійного контролю за власним здоров'ям. Метою перехідної допомоги є інформування ПМВ для формування самостійності та відповідальності у дорослому віці.

Перебіг ювенільних ревматичних захворювань та патології опорно-рухового апарату часто триває й у дорослому віці; згідно з когортними дослідженнями приблизно половина ПМВ з ювенільними ревматичними захворюваннями та патологією опорно-рухового апарату вступають у дорослий вік, маючи активну фазу захворювання, або ж наслідки хвороби зберігаються й у дорослому віці. Багато ПМВ потребують постійної тривалої імуносупресивної терапії. Значна кількість ПМВ, отримуючи терапію, переходять у дорослий вік у стадії ремісії. Незважаючи на це, ускладнення й наслідки захворювань усе ж спостерігають. Усі ПМВ з ювенільними ревматичними захворюваннями та патологією опорно-рухового апарату є групою ризику інвалідності. Вони потребують надання відповідної допомоги й у дорослому віці. Проте згідно з даними літератури майже половина ПМВ не здійснюють успішного переходу на отримання дорослої терапевтичної допомоги і є групою ризику з несприятливих наслідків.

У зв'язку з цим важливість перехідної допомоги для ПМВ з ювенільними ревматичними захворюваннями та патологією опорно-рухового апарату є загально визнаною. Існує чимало порад стосовно найкращої та найефективнішої тактики ведення пацієнта

з акцентом на цілісному підході. Деякі лікувальні установи, спеціалісти та групи спеціалістів розробили й упровадили програми переходу. Однак є невизначеність щодо впливу програм переходу на прогноз захворювання. Перші рекомендації з приводу прогностичних факторів успішного переходу були розроблені нещодавно групою спеціалістів у галузі медицини, пацієнтів та їхніх сімей. Існує значний дефіцит надання перехідної допомоги, зумовлений недостатньою підготовкою спеціалістів, недостатньою готовністю ПМВ до переходу та браком фінансово ефективних стратегій.

Попри недоліки наявних програм, недостатню поінформованість і дефіцит ресурсів, ревматологи працюють над удосконаленням нинішньої системи перехідної допомоги.

## Результати

### Рекомендації та стандарти

Рекомендації та стандарти з «мінімального/базового» й «ідеального/оптимального» рівнів надання перехідної допомоги та показників якості перераховані нижче.

1. ПМВ з ювенільними ревматичними захворюваннями та патологією опорно-рухового апарату повинні мати доступ до високоякісної, координованої перехідної допомоги, що можливо завдяки співпраці з лікарями. Високоякісна допомога — це комплексна допомога, яка включає медичний, психологічний та професійний аспекти, з мультидисциплінарним підходом, що ґрунтується на постійній оцінці перебігу хвороби у контексті віку, життєвих обставин ПМВ. Ідеальний рівень: надання широкопрофільної допомоги спеціалістів, обізнаних у ювенільних ревматичних захворюваннях, патології опорно-рухового апарату та в питаннях здоров'я підлітків; базовий рівень: консультації спеціалістів у інших галузях, що орієнтуються у питаннях перехідної допомоги.

2. Процес переходу має розпочатись якомога раніше — у ранньому підлітковому віці або відразу після встановлення діагнозу.

У разі захворювань, що дебютують у дитячому віці, процес переходу має розпочатися у ранньому підлітковому віці — в 11 років (оптимально) або щонайпізніше в 14 років (базовий рівень) з метою формування навичок турботи про власне здоров'я. Для ПМВ, котрим діагноз було встановлено в 14 років, процес переходу

має розпочатися з моменту встановлення діагнозу. Перехід триває до дорослого віку, оскільки дорослі пацієнти також мають труднощі із системою надання допомоги.

3. Має бути тісний зв'язок між ПМВ, їхніми батьками, лікарем-педіатром та лікарем-терапевтом протягом усього процесу переходу.

Спільнота дорослих ревматологів має бути обізнаною у підлітковій ревматології та контактувати з дитячими ревматологами. В ідеалі повинен відбуватися постійний обмін інформацією між ПМВ, їхніми родичами, педіатром і терапевтом. Рекомендують проводити щонайменше дві наради між педіатрами й терапевтами: до та після переходу пацієнта, що мають бути задокументовані та доступні ПМВ і їхнім родичам.

4. Індивідуальний процес переходу ПМВ та їхні родичі мають старанно документувати та планувати.

Ведення документації спонукає ПМВ до самоконтролю та готовності до переходу. Документацію має бути внесено до медичного висновку. Запис конфіденційної інформації (наприклад, про аборти, психічні захворювання) потрібно обговорювати з пацієнтом. Існує спеціальний письмовий план здійснення переходу, що може бути складений за зразком <http://www.uhs.nhs.uk/Media/Controlleddocuments/Patientinformation/Childhealth/ReadySteadyGo/Ready-Steady-Go-Transition-plan.pdf>.

Факт здійснення переходу має бути зафіксовано щонайменше в медичній картці пацієнта.

5. Ревматологічне відділення повинне мати письмову, затверджену та регулярно оновлювану стратегію переходу.

Стратегії та протоколи мають бути узгоджені з усіма зацікавленими особами: ПМВ, їхніми сім'ями та лікарями. Важливо наголосити на необхідності залучення й інших, окрім ревматолога, спеціалістів та сімейних лікарів, котрі надають медичну допомогу ПМВ. Адміністрація лікарень має бути ознайомлена з протоколами з метою надання необхідних ресурсів своїм відділенням. Стратегії та протоколи потрібно оновлювати щонайменше раз на п'ять років. Загально визнаною є необхідність у пристосуванні наявних проколів до кожної лікарні.

6. Має існувати письмовий перелік спеціалістів різних галузей, залучених до надання медичної допомоги під час переходу локально та в системі охорони здоров'я, з визначеним координатором процесу переходу.

Команда спеціалістів, що залучені до процесу переходу, є мультидисциплінарною: зокрема, до неї входять лікарі, медсестри, фізіотерапевти, психологи, профпатологи та соціальні працівники. Усі вони виконують певну роль під час переходу. Склад команди є варіабельним, а кожен її член може виконувати кілька функцій. В ідеалі надання допомоги під час переходу є безперервним. Координатором переходу може бути медсестра чи інший спеціаліст у галузі охорони здоров'я, що підтримує зв'язок між терапевтами та педіатрами, втілює план із надання допомоги під час переходу.

7. Надання допомоги під час переходу фокусують на ПМВ, розглядають у віковому контексті. В ідеалі має бути створено відділення з персоналом, орієнтованим на підліткову медицину. Допомогу організують таким чином, щоб втручання у повсякденне життя пацієнта було мінімальним. Метою надання консультацій мультидисциплінарною командою є формування провідної ролі ПМВ у контролі за власним здоров'ям.

8. Обов'язковим є наявність трансферного документа.

Формат і зміст трансферного документа узгоджують педіатри та терапевти з доповненнями пацієнта. Трансферний документ містить щонайменше медичний висновок та діагноз, інформацію про супутні патології, вакцинацію, ускладнення хвороби та лікування, перелік залучених спеціалістів, раніше призначене лікування та те, яке призначене наразі (зі вказаними причинами зміни терапії та будь-якими побічними ефектами). Додатково документ включає: психосоціальні аспекти, дані про навчання/роботу пацієнта на момент переходу, дані про готовність до переходу й самоконтроль пацієнта, знеболення (наприклад, внутрішньосуглобові ін'єкції з/без загальної анестезії).

Ці трансферні документи також можуть містити правки членів мультидисциплінарної команди, якщо це необхідно. Внесення до документа будь-якої конфіденційної інформації потрібно обговорювати з пацієнтом. Копія трансферного документа є доступною пацієнту, а також усім лікарям, у тому числі сімейним.

9. Команди спеціалістів, що надають допомогу під час переходу, повинні мати відповідні знання з підліткової медицини. Ключові знання стосуються: (1) ювенільних ревматичних захворювань та патології опорно-рухового апарату (дебют у дитячому віці, підходи до лікування), (2) фізіології підлітків, (3) навиків вирішення психологічних та соціальних питань, (4) пропаганди здорового способу життя, (5) навчання самоконтролю пацієнтів, (6) навиків комунікації з ПМВ та їхніми родичами.

Ці знання та навички можуть бути отримані різними шляхами (наприклад, клінічний досвід, онлайн-навчання, практичні семінари) та мають бути частиною постійного професійного саморозвитку. Існує багато онлайн-курсів, наприклад EULAR/PReS-курс із дитячої ревматології ([http://www.eular.org/edu\\_online\\_course\\_paediatric.cfm](http://www.eular.org/edu_online_course_paediatric.cfm)), Європейський тренінг ефективної допомоги підліткам (<http://www.unil.ch/euteach/en/home.html>) або Проект з охорони здоров'я підлітків Великої Британії (<http://www.e-lfh.org.uk>).

10. Повинна існувати система фінансування, що забезпечує безперервне надання перехідної допомоги.

Обов'язковими для програм перехідної допомоги є такі вимоги:

- фінансування та підтримання має залежати від клінічних потреб і бути безперервним незалежно від віку пацієнта. З другого боку, наявність чи відсутність ресурсів не має бути визначальною для трансферу;

- фінансування терапії біологічними агентами (та інших видів лікування) має тривати за наявності показань та незалежно від віку пацієнта;

- фінансування мультидисциплінарних груп спеціалістів включають до перехідної допомоги у разі потреби;

- посаду координатора переходу та адміністративну підтримку клінічної мережі мають фінансувати;

- навчання спеціалістів мають фінансувати;

- адекватна адміністративна підтримка є визначальною для успішного переходу.

11. Повинна існувати вільна електронна база для розміщення рекомендацій, стандартів та ресурсів перехідної допомоги.

Така відкрита електронна платформа, як веб-сайт EULAR/PReS, розміщує ресурси з підтримки процесу переходу, навчання персоналу та пацієнтів і сприяє подальшому розвитку системи переходу. Усі зацікавлені особи мають доступ до цих ресурсів, включаючи пацієнтів з ювенільними ревматичними захворюваннями та патологією опорно-рухового апарату, членів їхніх сімей та медиків.

12. Накопичена доказова база та клінічна практика покращують прогноз ПМВ з ювенільними ревматичними захворюваннями та патологією опорно-рухового апарату.

Експертна група визнає необхідність у розширенні доказової бази, покращенні критеріїв успіху перехідних програм і впливу таких програм на ПМВ з ювенільними ревматичними захворюваннями та патологією опорно-рухового апарату. Порядок денний включає:

- оцінку перехідної програми;

- ефективність процесу переходу та її оцінка;

- часові рамки втручання та оцінка готовності;

- прогноз переходу;

- когортні дослідження у дитячій ревматології та їх застосування у дорослій;

- узгодження набору базових даних для здійснення переходу в рутинній практиці.

#### Стандарти та оцінка якості

Експертна група дійшла висновку, що наявної доказової бази недостатньо для визначення прогнозу переходу в ревматології. До публікації попередніх досліджень експертною групою було запропоновано ключові ознаки, що характеризують якість надання перехідної допомоги.

У 2015 р. Suris та Akre скоординували міжнародний консенсус на ключові елементи та індикатор якості переходу. У більшості випадків консенсус недооцінював фактори, що визначають комунікацію між педіатрами й терапевтами. Не існує єдиного визначення «успішного» переходу, потенційні індикатори якості потребують включення клінічних параметрів (активність захворювання), досвіду пацієнта, психосоціального статусу, даних про навчання/роботу пацієнта, оцінки якості життя, залучення до дорослої системи надання медичної допомоги, прихильності до лікування та досягнення пацієнтом певного ступеня розвитку. Методом експертної оцінки оперативною групою було визначено найважливіші варіанти прогнозу. До них увійшли: індивідуальний прогноз (якість життя, розуміння власного стану здоров'я та ускладнень, знання призначеної терапії, самоконтроль, комплаєнс та страхування здоров'я), прогноз для структур, що надають медичну допомогу (частота звернень до лікаря, уникнення безпідставної госпіталізації), та соціальний прогноз (соціальні контакти). Ці критерії повинні бути відтворюваними та релевантними.

#### Обговорення

Робоча група EULAR/PReS розробила перші міжнародні рекомендації та стандарти для перехідної допомоги ПМВ з ювенільними ревматичними захворюваннями та патологією опорно-рухового апарату; їхньою метою було розроблення високоякісної моделі надання допомоги, формування стратегій та визначення цілей подальших досліджень. Усе це було розроблено до появи рекомендацій щодо перехідної допомоги Національного інституту здоров'я та якості медичної допомоги

Великої Британії (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) у 2016 р. (<http://www.nice.org.uk/guidance/ng4>). Розроблена нами методологія дає змогу оцінити сучасні моделі надання допомоги та містить позиції різних груп спеціалістів, у тому числі побажання ПМВ. Ці рекомендації включають «мінімальний/базовий» та «ідеальний/оптимальний» компоненти перехідної допомоги, й ми передбачаємо, що така стратифікація буде корисною для характеристики надання допомоги та полегшить її втілення.

Рекомендації сфокусовані на наданні перехідної ревматологічної допомоги, однак вони також включають компоненти високоякісної допомоги, що ґрунтується на рекомендаціях у галузі підліткової медицини. Підкреслюємо, що більшість рекомендацій є загальними. Це також відображено у ключових елементах так званого успішного переходу, що були опубліковані Suris та Akre. Шість елементів були відзначені як базові понад 70% членів міжнародної групи експертів. Із них два стосуються налагодження комунікації між педіатрами та терапевтами й спільної відповідальності. Усі шість елементів включені у вищезазначені рекомендації. Ці рекомендації узгоджені з попередніми робочими групами; було наголошено на інтегральній ролі ПМВ та їхніх родичів, письмових погоджень та навчання спеціалістів. Очевидно, що протоколи перехідної допомоги можуть бути втілені лише командою мотивованих спеціалістів за умови реорганізації їхньої роботи. Процес переходу потребує додаткових затрат ресурсів, тож експертна група наголошує, що система перехідної допомоги потребує адекватного фінансування. Перспективними є приклади організації перехідної допомоги у Німеччині та Великій Британії, де її фінансує уряд або узаконені страхові компанії у рамках певних програм.

У рекомендаціях висвітлено показники оцінки якості та прогнозу в перехідній допомозі. Описані показники оцінки прогнозу подібні до більшості показників, що були створені робочою групою Health Care Transition Research Consortium, вони дають дослідникам змогу проводити адекватну оцінку.

Ми визнаємо, що існує різниця між організацією перехідної допомоги у системах охорони здоров'я різних країн. Передбачається, що розроблені нами рекомендації будуть корисними й придатними до застосування у різних країнах. Аналіз переходу від педіатричної до терапевтичної допомоги у шести країнах виявив, що у чотирьох із них немає визначених стратегій цього процесу. Під час переходу здійснюють підготовку та навчання ПМВ з ювенільними ревматичними захворюваннями та патологією опорно-рухового апарату самостійному контролю за власним здоров'ям. Залишається багато нерозв'язаних питань стосовно перехідного періоду. У рекомендаціях висвітлюють необхідність розширення доказової бази, визначення прогностичних критеріїв та фінансового обґрунтування певних програм переходу. Залишається виконати значний обсяг роботи, однак важливо за будь-яких обставин надавати якісну допомогу ПМВ з ювенільними ревматичними захворюваннями й патологією опорно-рухового апарату та їхнім родичам задля створення фізичного, психологічного добробуту та високої якості життя пацієнтів у дорослому віці.

**Джерело:** Foster H.E., Minden K., Clemente D., et al. EULAR/PReS standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases/// ARD Online First, 2016 as 10.1136/annrheumdis-2016-210112, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210112>.

# Врожденные пороки сердца у взрослых. Синдром Эйзенменгера

Продолжение. Начало в № 4.

## Особенности гемодинамики и клинической диагностики синдрома Эйзенменгера (СЭ) при дефекте межжелудочковой перегородки (ДМЖП)

ДМЖП относится к числу самых распространенных врожденных пороков сердца (ВПС) у детей (30-40% случаев). У взрослых он встречается значительно реже в связи со спонтанным закрытием, даже при наличии значительного шунта, между 1 и 4 годами жизни у 25% больных, гибели части больных от сердечной недостаточности (СН) и хирургической коррекции порока в детстве.

В зависимости от локализации в области межжелудочковой перегородки (МЖП) дефекты делятся на 4 группы:

- перимембранозные дефекты (80% случаев) — расположены в мембранозной части перегородки;
- дефекты в мышечной трабекулярной части (до 15-20% случаев) — покрыты мышцами, с разной локализацией, часто множественные. Для них особенно характерно спонтанное закрытие;
- дефекты выносного тракта (около 5% случаев) — локализируются под полулунными клапанами в конечной или выносной части перегородки;
- открытый атриовентрикулярный (АВ) канал — расположен в части МЖП непосредственно под аппаратом АВ-клапана, как правило, при синдроме Дауна.

Именно в первой группе больных как одно из самых грозных осложнений развивается легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) и со временем формируется СЭ. Дефект в мышечной части МЖП (болезнь Толочинова-Роже) является прогностически благоприятным и ЛАГ, как правило, не сопровождается.

В основе нарушения гемодинамики при ДМЖП лежит сброс крови через дефект из левого желудочка (ЛЖ) в правый, который определяется размерами дефекта и сопротивлением сосудов малого и большого кругов кровообращения. Это вызывает увеличение легочного кровотока и, следовательно, притока к левым отделам сердца, объемную перегрузку ЛЖ и левого предсердия (ЛП). Компенсация достигается гиперфункцией и гипертрофией мощного ЛЖ. При небольших дефектах, менее 4-5 мм с небольшим сбросом крови, гипертрофия ЛЖ обеспечивает полную компенсацию нарушений гемодинамики. При больших дефектах сброс крови слева направо велик. Давление в обоих желудочках выравнивается. Величина сброса крови и его направление при этом зависят лишь от соотношения сосудистых сопротивлений обоих кругов кровообращения. Если дефект расположен высоко, под левой аортальной створкой, открывается у клапана легочной артерии (ЛА), то струя крови из ЛЖ направляется непосредственно в ЛА, нарушения гемодинамики выражены резко. ЛАГ при ДМЖП наблюдается в 25-50% случаев.

Клиника порока определяется величиной сброса крови и ЛАГ. При болезни Толочинова-Роже жалоб, как правило, не предъявляют. При обследовании пальпаторно определяются систолическое дрожание и грубый систолический шум с эпицентром в III-IV межреберье у левого края грудины («много шума из ничего»). Данные электрокардиографического (ЭКГ), рентгенологического и эхокардиографического (ЭхоКГ) исследований без изменений. Порок диагностируется только при доплер-ЭхоКГ.

В случае дефекта в мембранозной части перегородки при отсутствии ЛАГ или ее умеренной выраженности больные жалуются на одышку при физической нагрузке и утомляемость. В анамнезе таких больных — частые бронхолегочные инфекции. В ходе физикального обследования отмечается бледность кожи, цианоз отсутствует. В области сердца может обнаруживаться сердечный горб, пальпаторно — усиленный верхушечный толчок, который смещается влево. Границы сердца увеличены влево и вверх. При аускультации характерны: 1) систолический шум с эпицентром в III-IV межреберье слева у края грудины, сопровождающийся систолическим дрожанием; 2) акцент II тона над ЛА, его расщепление; 3) может выслушиваться III тон за счет резкого и значительного наполнения ЛЖ.

ЭКГ у больных с нормальным давлением в ЛА: электрическая ось не отклонена, наблюдаются признаки изолированной перегрузки ЛЖ. Рентгенологическое исследование не обнаруживает изменений границ сердца и малого круга кровообращения (МКК). Пропорционально величине сброса крови слева направо отмечаются усиление легочного рисунка, увеличение размеров сердца за счет ЛЖ и ЛП. При умеренной и тяжелой легочной гипертензии (ЛГ) увеличивается и правый желудочек (ПЖ). У всех больных выявляется усиленная пульсация ствола ЛА. Дуга аорты уменьшается.

ЭхоКГ-признаками порока являются увеличение размеров ЛП, ЛЖ, гиперкинез стенок ЛЖ, возможны увеличение ПЖ, визуализация дефекта, если его размер превышает 1 см<sup>2</sup>. Допплер-ЭхоКГ, выявляя турбулентный поток через перегородку слева направо, верифицирует диагноз.

При развитии СЭ жалобы и данные физикального обследования приближаются к таковым у больных идиопатической ЛАГ (ИЛАГ): нарастают одышка и слабость, появляются головокружение, обмороки при физической нагрузке, боль в области сердца, часто стенокардического характера. Возможно кровохарканье, которое чаще всего обусловлено разрывом капилляров, артерио-венозных анастомозов, развитием инфарктов легких в связи с мелкими тромбами in situ из-за склероза легочных сосудов. В ходе обследования отмечается цианоз, который усиливается при нагрузке, формируются симптомы «барабанных палочек» и «часовых стекол». При осмотре и пальпации грудной клетки в прекардиальной области определяется сердечный горб, отмечается выраженная пульсация за счет гипертрофии ПЖ. Границы сердца увеличиваются умеренно до развития СН. Систолическое дрожание, которое определялось до развития СЭ, может исчезнуть. Одновременно происходит эволюция систолического шума: он укорачивается до 1/2-1/3 систолы по сравнению с пан- или голосистолическим шумом, становится менее звучным и может вообще не выслушиваться. Постоянным симптомом становится нерасщепленный акцентуированный II тон над ЛА.

При ЭКГ-исследовании в 60% случаев наблюдается изолированная гипертрофия ПЖ, реже можно выявить некоторые признаки увеличения ЛЖ. Чаще всего отмечается графика, похожая на ЭКГ больных с ИЛАГ, — синусовый ритм, отклонение электрической оси вправо, гипертрофия ПЖ с признаками его систолической перегрузки, в ряде случаев — гипертрофия правого предсердия (ПП).

Рентгенографический легочный рисунок обедняется, особенно на периферии, определяется значительное расширение ствола ЛА и ее главных ветвей, сердце увеличено за счет ПЖ. При ЭхоКГ-исследовании подтверждаются признаки гипертрофии и дилатации правых отделов сердца, удается верифицировать ДМЖП, измерить его параметры. При доплер-ЭхоКГ выявляются направление и объем тока крови, градиент давления в области дефекта. Одновременно имеется возможность измерить систолическое давление в ЛА (СДЛА), оценить функциональное состояние ПЖ и ЛЖ.

В ходе исследования общего анализа крови при всех ВПС и СЭ обнаруживаются повышение уровня гемоглобина вместе с увеличением количества эритроцитов иногда до  $6-7 \times 10^{12}$ , повышение уровня гематокрита, снижение СОЭ. Все это свидетельствует о выраженной гипоксии, компенсаторном усилении работы костного мозга. Состав белой крови, как правило, не изменен.

### Клинический пример

Больная К., 48 лет, искусствовед, наблюдается нами с 16-летнего возраста. О ВПС знает с детства. В 16 лет были проведены катетеризация сердца и сосудов, ангиокардиография (АКГ). СДЛА — 114/80 мм рт. ст. При АКГ выявлены ДМЖП в мембранозной части МЖП 1,8 см в диаметре, широкая ЛА. Больная жалуется на утомляемость, одышку при физической нагрузке, головные боли и головокружение, отмечает обморочные состояния при физической нагрузке,



Л.Ф. Коноплева

периодическое кровохарканье, иногда довольно длительное. В 1990 году в связи с обильным кровохарканьем и легочным кровотечением больной была проведена эмболизация бронхиальных артерий слева. Обращает на себя внимание диффузный цианоз лица, кистей, стоп. Пальцы рук и ног изменены по типу формирующихся «барабанных палочек». В области сердца определяется пульсация в прекардиальной области за счет ПЖ, пальпаторно определяется акцент II тона над ЛА. Границы сердца расширены вправо на 1,5 см. Шумы не выслушиваются. На ЭКГ — признаки гипертрофии и систолической перегрузки ПЖ. ЭхоКГ подтверждает данные о гипертрофии и дилатации правых отделов сердца, визуализируется высокий ДМЖП. СДЛА — 120 мм рт. ст. В ходе исследования крови обнаружена полицитемия (гемоглобин — 220 г/л, гематокрит — 60%, СОЭ — 1 мм/ч). Клинические признаки правожелудочковой недостаточности не выявлены.

Пациентка в течение многолетнего периода наблюдения остается трудоспособной. Много работает в области искусствоведения, являясь автором десятков статей, монографий. Об удовлетворительной компенсации свидетельствует не только отсутствие увеличения сердца в динамике, других признаков недостаточности кровообращения, но и высокие показатели пробы с шестиминутной ходьбой (560 м).

Известно, что ЛАГ при ДМЖП развивается у 25-70% больных. Как и в случае с другими ВПС с увеличенным легочным кровотоком, причины возникновения ЛАГ до сих пор полностью не раскрыты.

R. Leachman и соавт., изучив 355 пациентов с ДМЖП с повторной их катетеризацией, показали, что случаи с высоким легочным сосудистым сопротивлением (ЛСС) после периода раннего детского возраста возникают с рождения или с очень раннего детского возраста, а не в ответ на увеличение легочного кровотока, существующего длительное время. Подтверждением этому являются данные целого ряда исследователей, которые, проведя повторные катетеризации, обнаруживали повышение давления в ЛА в единичных случаях. О преимущественно врожденном характере ЛГ при ДМЖП свидетельствует и сходство строения сосудов плода и больных СЭ. Ряд авторов считает, что в возникновении ЛАГ у данной категории больных играет роль индивидуальная реакция организма на некоторые раздражители — гипоксемию, ацидоз, снижение напряжения кислорода в альвеолах.

Согласно современным взглядам на роль микроциркуляции и эндотелия сосудов, скорее всего, нарушение функции последнего под влиянием различных факторов является главным пусковым механизмом ЛАГ и склероза сосудов при ВПС с увеличенным легочным кровотоком, что по патогенезу сближает СЭ при ВПС с ИЛАГ.

### Осложнения ВПС при СЭ

**Легочно-гипертонический криз** (в современной литературе принято определение «обострение ЛАГ») — одно из осложнений СЭ. Механизмом его развития является дополнительное повышение ЛСС у больных с ВПС и ЛАГ. Провоцирующие факторы — физическая нагрузка, эмоциональный стресс, катетеризация легочных сосудов, тромбоз мелких ветвей ЛА, оперативные вмешательства. В патогенезе криза, очевидно, имеет значение спазм артериол, обуславливающий дополнительное повышение ЛСС и острую перегрузку ПЖ. В связи с резким расширением ПЖ происходит еще более выраженное парадоксальное смещение МЖП с уменьшением сердечного выброса. В большинстве случаев возникает синкопальное состояние из-за выраженной гипоксии мозга.

О таком механизме криза свидетельствует, например, тот факт, что в исследовании М.Ф. Зиньковского (134 пациента с ВПС, осложненными ЛАГ) легочно-гипертензивные кризы наблюдались у больных с умеренно и даже мало выраженными признаками склеротических изменений в сосудах и совсем не наблюдались у лиц с резко выраженными признаками облитерирующей болезни легочных сосудов.

Клиническими проявлениями легочно-гипертензивного криза являются пароксизмальная одышка, усиление болей в области сердца. При этом наблюдаются быстрое снижение системного артериального давления (АД), резкое усиление пульсации ПЖ в прекардиальной области, усиление акцента II тона над ЛА, появление хлопающего I тона на верхушке при выслушивании, признаки увеличения перегрузки ПЖ и ПП на ЭКГ. Одним из клинических проявлений заболевания является также развитие сердечного обморока — синкопе. Легочно-гипертензивный криз — одна из причин смерти при СЭ.

**Синкопальные состояния.** Сердечный обморок (синкопе) наблюдался нами у 36% больных. Картина обморока у всех была одинаковой — значительная бледность кожных покровов, резкое снижение АД, вплоть до того, что оно не определялось, брадикардия или тахикардия, резкая глухость тонов. В двух случаях отмечались судороги. Обмороки наблюдались только при физической и эмоциональной нагрузке. У семерых пациентов они возникали в момент легочно-гипертензивного криза, у двух — обмороки были одним из проявлений тромбоза в системе ЛА. Еще у троих больных обморок был связан с нарушением ритма (синоаурикулярная (СА) блокада, пароксизм фибрилляции предсердий — ФП). Таким образом, наиболее частой причиной сердечного обморока является уменьшение кровоснабжения мозга при увеличенной потребности в кислороде из-за высокого ЛСС. Часто обморочные состояния наблюдаются в период формирования СЭ и в дальнейшем не повторяются. У другой группы больных обмороки отмечались в финале заболевания и отражали отсутствие увеличения сердечного выброса при любой нагрузке, что, как правило, подтверждалось во время ЭхоКГ-исследования в виде малого конечно-диастолического и конечно-систолического объема при нормальной фракции выброса (ФВ).

Дифференциальная диагностика сердечного обморока у пациентов с ВПС должна проводиться с другими заболеваниями, при которых наблюдаются обмороки в связи с низким сердечным выбросом, — аортальным стенозом, гипертрофической кардиомиопатией, стенозом ЛА, тромбозом ЛА (ТЭЛА), миксомой ЛП, шаровидным тромбом, обширным инфарктом миокарда, расслаивающейся аневризмой аорты. Очень важным является исключение нарушений ритма как причины синкопе в связи с разницей в подходах к лечению.

**Аневризма ЛА.** Вследствие развития атеросклероза основного ствола и крупных ветвей ЛА на фоне постоянно высокого давления в ЛА создаются условия для развития аневризматического выпячивания стенки сосудов. При этом клинически отмечаются патологическая пульсация в области аневризмы слева во II-IV межреберье, увеличение границ сердца вверх и влево, а при аневризме правой ветви — вправо. При выслушивании у 30% больных над аневризмой основного ствола ЛА обнаруживаются диастолический шум как результат развития относительной недостаточности клапана ЛА, систолический «клик» и систолический шум изгнания. Следует подчеркнуть, что зона выслушивания шумов и акцента II тона над ЛА смещается влево и в III межреберье. Диагноз подтверждается рентгенологически: во фронтальной проекции отмечается резкое выпячивание второй сердечной дуги по левому контуру сердечной тени (при аневризме основного ствола ЛА) или в области корней легких (при аневризмах основных ветвей ЛА). В таких случаях возникают дифференциально-диагностические трудности для исключения опухолей средостения, заболеваний лимфатических узлов, бронхогенного рака легких, саркоидоза. Важно провести рентгеноскопическое исследование, в ходе которого отмечается связь образования с пульсацией и тенью сердца. Надежным в данном случае является проведение компьютерной томографии (КТ) грудной клетки.

Наличие аневризмы основного ствола и/или левой ветви ЛА может привести к сдавлению возвратного нерва, провисанию голосовой связки и изменением в связи с этим голоса вплоть до афонии.

Сдавление крупных бронхов обуславливает раздражение афферентных зон кашлевого рефлекса, в связи с чем больных беспокоит упорный сухой кашель, трудно поддающийся лечению.

Наиболее грозным осложнением аневризмы ЛА является ее расслоение и разрыв.

**Расслоение и разрыв ЛА.** Диагностика разрыва ЛА сложна. Часто предвестником разрыва ЛА является ее расслоение. В таких случаях больные указывают на усиление болевого синдрома, снижение уровня системного АД.

Мы наблюдали два случая расслоения и разрыва аневризмы основного ствола ЛА у молодых женщин 27 и 25 лет.

#### Клинический пример

Больная К., 27 лет, поступила в кардиологическое отделение с жалобами на одышку при физической нагрузке и сердцебиение. В последнее время отмечала ноющие и давящие боли в области сердца, частые головные боли, головокружения, периодически — кровохарканье.

Считает себя больной с раннего детства, всегда чувствовала одышку при нагрузке, слабость. Находилась на учете как имеющая ВПС, лечение не получала. В 20 лет состояние ухудшилось, появилось кровохарканье, при обследовании были установлены диагнозы ВПС и ЛАГ (СЭ), оперативное лечение не предлагалось. Наследственность не отягощена. Замужем, детей нет, 3 года назад имело место самопроизвольное прерывание беременности.

При поступлении состояние средней тяжести. Выражен цианоз лица, кистей. Пальцы по форме напоминают «барабанные палочки», ногти в виде «часовых стекол». Пульс — 80 ударов в минуту, ритмичный. АД — 120/80 мм рт. ст. Границы сердца смещены влево и вправо на 1 см, верхняя — II ребро. Тоны сердца ослаблены, систолический и диастолический шум над ЛА, акцент II тона. При пальпации определяется пульсация в III межреберье слева. Частота дыхания — 18 в 1 минуту. В легких везикулярное дыхание. Печень пальпируется на 1,5 см ниже реберной дуги. Отеков нет. На ЭКГ — гипертрофия ПЖ, его систолическая перегрузка. Рентгенологически — аневризма основного ствола ЛА.

Спустя 3 дня у больной во время разговора внезапно появились сильная загрудинная боль, которая не прекращалась более 12 ч, и чувство онемения в левой руке. Пульс оставался на уровне 88 ударов в минуту, АД повысилось до 150/100 мм рт. ст. ЭКГ-исследование показало увеличение признаков перегрузки ПЖ.

Несмотря на применение вазодилататоров и обезболивающих, боли не прекращались, иррадиировали в эпигастральную область, появились тошнота, рвота, носовое кровотечение. Через 18 ч больная умерла во сне.

Клинический диагноз: «ВПС: вторичный дефект межпредсердной перегородки, СЭ. Аневризма основного ствола ЛА, относительная недостаточность клапана ЛА. СН I-IIa стадии. Тромбоз мелких ветвей ЛА?».

Результаты вскрытия (протокол № 3 от 5 января 2005 года): в сердечной сорочке обнаружена кровь, сердце увеличено за счет ПЖ, толщина его стенки — 1,4 см, толщина стенки ЛЖ — 1 см. Относительная недостаточность клапанов ЛА, дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) 1×1 см, основной ствол и ветви ЛА аневризматически изменены. Интима основного ствола ЛА надорвана, между слоями стенки ЛА гематома 4×3 см, проникающая в перикард.

В литературе нам удалось найти данные о 25 случаях разрыва ЛА, возникшего в области аневризмы ее ствола. В 11 случаях причиной развития аневризмы был ВПС, сопровождающийся повышением давления в сосудах МКК. Клиническими проявлениями этого осложнения явились усиление болей стенокардического характера, клиничко-инструментальные признаки тяжелой ЛАГ, явления коллапса.

В нашем наблюдении явления коллапса не регистрировались. Наоборот, отмечалось повышение уровня АД. Диагноз разрыва аневризмы при жизни установлен не был.

**Кровохарканье и легочное кровотечение.** Среди болезней сердечно-сосудистой системы причиной кровохарканья и легочного кровотечения наиболее часто являются заболевания, сопровождающиеся повышением давления в системе МКК (прекапиллярная и посткапиллярная ЛГ, пороки развития сосудов легких, васкулиты в системе МКК), а также тромбоцитопения, нарушения коагуляции.

Источником кровотечения у больных СЭ являются сосуды системы ЛА, бронхиальные сосуды или анастомозы между системой большого и малого кругов кровообращения либо между артериальными и венозными сосудами МКК.

У пациентов с ВПС и СЭ кровохарканье и легочное кровотечение, по данным литературы, встречаются в 10-20% случаев. При этом речь идет в основном о кровохарканье. Легочное кровотечение встретилось в нашей практике у трех больных. У одного из них оно привело к летальному исходу.

Следует обратить внимание на две самые частые причины кровохарканья у этих пациентов:

1. Разрывы мелких склерозированных сосудов, артерио-артериальных, артерио-венозных анастомозов.
2. Развитие инфарктов легких по причине тромбоза in situ вследствие склероза легочных сосудов, ТЭЛА мелких ветвей ЛА, нарушения свертывающих свойств крови у больных СЭ, замедления кровотока.

Лечебная тактика при этих состояниях различна. В случае обильного легочного кровотечения с угрозой развития анемии, расстройств гемодинамики, показана АКГ с эмболизацией бронхиальных артерий.

**Тромбоз в системе ЛА.** Условиями для развития тромбозов у больных СЭ являются склеротические изменения сосудов легких с глубокими изменениями их эндотелиальной функции, замедление тока крови по легочным сосудам, сгущение крови, выраженная гипоксия, дисфункция желудочков, расширение легочных стволков. В ряде случаев речь может идти о тромбозомболии, особенно у лиц с выраженной правожелудочковой недостаточностью. В зависимости от калибра сосудов легких, где образуется тромб, или величины эмбола инфаркт легкого может не развиваться. В наших наблюдениях данное заболевание было диагностировано у четырех больных.

Классические проявления инфаркта легкого — боль в груди при глубоком вдохе и кашле, кашель, кровохарканье, треугольная тень в легких при рентгенологическом исследовании — не являются частыми симптомами. Чаше клиническими проявлениями тромбоза сосудов были усиление одышки и цианоза, боли в области сердца, нарушения ритма и проводимости. Физикальные симптомы скудны. Шум трения плевры выслушивается редко. Рентгенологически возможно обнаружить затенение или уменьшение одного из сегментов, приблизительно в 1/3 случаев на стороне поражения отмечается более высокое стояние диафрагмы. Если инфаркт охватывает только один сегмент легкого, он имеет вид однородного затенения треугольной формы. Основание этого треугольника обращено к висцеральной плевре, а верхушка — к воротам легкого. Иногда инфаркт легкого проявляется в виде линейной горизонтальной тени, расположенной на 1-3 см выше диафрагмы. Подтвердить данный диагноз можно методом сканирования легких с применением микроагрегатов альбумина, меченных I-131, Cr-51 или Tc-99m. Подтверждению диагноза способствует также проведение спиральной КТ (СКТ). Золотым стандартом диагностирования ТЭЛА является вентрикулография с ангиографией сосудов легких.

**Относительная недостаточность клапанов ЛА** была зарегистрирована нами в 23% случаев. По данным других авторов, она имеет место у 5-10% больных ВПС.

Патогенез относительной недостаточности клапана ЛА связан со значительным и стойким повышением АД в ЛА, развитием атеросклероза в основном стволе и ветвях ЛА, что приводит к снижению эластичности стенки сосуда, расширению клапанного кольца ЛА. Развитию данного осложнения способствует и аневризма ЛА.

Клинически осложнение проявляется протодиастолическим шумом Грехема Стилла, иногда сопровождающимся диастолическим дрожанием. Шум выслушивается в ограниченной области, лучше всего — в III-IV межреберных промежутках, на некотором расстоянии от грудины. Он не настолько громкий, как шум, вызываемый недостаточностью аортальных клапанов (НАК), и отличается меньшей проводимостью. Возникает необходимость дифференциальной диагностики с шумом, обусловленным НАК (имеет место в некоторых случаях сочетание с СЭ, особенно при ДМЖП с НАК), а также диастолическим компонентом систоло-диастолического шума при открытом артериальном протоке (ОАП). В отличие от шума при НАК отсутствуют проведение шума к верхушке сердца и признаки на периферических артериях (быстрый, высокий пульс, шум Дюрозье). При ОАП это непрерывный систоло-диастолический шум («шум туннеля»). Диагноз подтверждается посредством ЭхоКГ и доплер-ЭхоКГ.

# Врожденные пороки сердца у взрослых. Синдром Эйзенменгера

Продолжение. Начало на стр. 56.

**Парез голосовой связки.** Осиплость голоса, вызванная параличом левой голосовой связки вследствие сдавления левого возвратного нерва, встретилась нами среди больных ВПС и СЭ в 14% случаев. В литературе данный синдром носит имя Орнера.

Впервые изменение голоса до его полной потери было описано при митральном пороке. Л. Вакес обнаружил 116 таких случаев до 1921 года. Форти и Галонен, В. Йонаш описывают единичные наблюдения пареза голосовой связки у больных с митральными пороками на значительном материале. Возникновение нарушений голоса при митральном пороке объяснялось давлением ЛП на возвратный нерв. Однако было обращено внимание, что появление охриплости при митральном стенозе (МС) возможно и без значительного увеличения ЛП. В действительности давление на нерв увеличенным ЛП является практически невозможным. В настоящее время принято считать, что причиной паралича левого возвратного нерва при МС может быть давление, оказываемое расширенной ЛА с повышением в ней давления.

Следует отметить, что иногда возникают сложности при дифференциальной диагностике причин изменения голоса, если данный симптом резко выражен и больные придают ему большее значение, чем одышке. В нашей практике встречались пациенты с СЭ, которые безуспешно длительно наблюдались у отоларингологов.

**Относительная недостаточность трехстворчатого клапана (НТК).** Минимальная НТК, обнаруживаемая при доплер-ЭхоКГ, является вариантом нормы. Клинически выраженная НТК обнаруживается более чем у 1/3 больных СЭ (34,5%).

Патогенез осложнения связан с дилатацией ПЖ вследствие его постоянной систолической перегрузки у пациентов с СЭ, а у пациентов с ДМПП — и вследствие предшествующей диастолической перегрузки, обусловленной особенностями гемодинамики порока. Развитие относительной НТК, как правило, свидетельствует о декомпенсации ПЖ.

Клинически при осмотре у больного обнаруживается пульсация шейных вен, синхронная с желудочковой систолой («положительный венный пульс»). Аускультативно характерен систолический шум у основания грудины. Вследствие значительного расширения ПЖ у этих больных локализация шума смещена влево, а иногда определяется в области левого соска, что приводит к необходимости дифференциации с систолическим шумом митральной недостаточности: шум недостаточности митрального клапана проводится в подмышечную впадину; шум трехстворчатого клапана усиливается на вдохе — симптом Риверо-Корвальо. Рентгенологически обнаруживается увеличение сердечной тени вправо. Диагноз подтверждается посредством доплер-ЭхоКГ.

При развитии относительной НТК в ряде случаев отмечается снижение СДЛА. Этот феномен объясняет снижение ЛАГ при СЭ и уменьшение право-левого сброса крови у ряда больных в процессе наблюдения, что не должно рассматриваться как положительный симптом.

**Нарушение ритма и проводимости.** Для СЭ у пациентов с ОАП и ДМЖП характерно сохранение синусового ритма. У пациентов с ДМПП согласно данным литературы ФП встречается в 25% случаев. На нашем материале мы наблюдали ФП у 27% больных ДМПП. Полная блокада правой ножки пучка Гиса отмечена у 27,2% больных, неполная — у 67,2%, миграция водителя ритма наблюдалась у отдельных пациентов, СА-, АВ-блокада I и 2 степени — в единичных случаях. Все эти изменения не отражались на состоянии пациентов и не требовали специфического лечения, за исключением ФП.

**Сердечная недостаточность.** СН — основная причина смерти больных СЭ. Особенностью СН у больных СЭ является довольно позднее ее развитие в условиях резкой перегрузки ПЖ.

СН при СЭ развивается как первично правожелудочковая. Признаком правожелудочковой недостаточности

является повышение центрального венозного давления. В связи с этим основные клинические признаки СН, кроме одышки, — набухание шейных вен, увеличение печени, отеки, асцит. У больных не регистрируются приступы ночной одышки, удушья, отек легких в связи с прекапиллярным характером ЛГ. Такие симптомы, как цианоз, снижение уровня насыщения крови  $O_2$  у данной категории больных являются признаками шунтирования венозной крови в артериальное русло, а не проявлением застойной СН.

**Нарушения гемостаза.** У больных СЭ описываются многочисленные нарушения гемостаза, включая тромбоцитопению, увеличение времени кровотечения, протромбинового времени, парциального (частичного) тромбопластинового времени, дефицит витамин-К-зависимых факторов свертывания, повышение вязкости крови и патологию фибринолиза. Поскольку геморрагии, связанные с нарушениями гемостаза у больных СЭ, как правило, носят нетяжелый характер и локализуются преимущественно на слизистых оболочках, угрозы для жизни они не представляют и требуют симптоматической терапии.

Симптомы гипервязкости крови у пациентов с СЭ появляются обычно при уровне гематокрита  $\geq 65\%$ . Следствиями повышения вязкости крови являются головная боль, слабость, головокружение, утомляемость, шум в ушах, нарушение зрения, парестезии, боль в мышцах.

Ведущими механизмами внутрисосудистых осложнений у этих пациентов называют гемоконцентрацию, высокую динамическую вязкость крови, появление агрегатов эритроцитов и тромбоцитов в микрососудах легких.

Нами изучены состояния плазменного, тромбоцитарного и эритроцитарного гемостаза у 55 больных СЭ. Как правило, обнаружены изменения венозного гемостаза свидетельствовали о наличии хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) в разных стадиях, преимущественно в III (гипокоагуляционной) стадии. Существенные изменения эритроцитарного звена гемостаза не выявлены. Об изменениях тромбоцитарного гемостаза у больных СЭ свидетельствовало уменьшение количества тромбоцитов в венозной крови за счет коагулопатии потребления с одновременным повышением их адгезивности и антигепариновой активности.

**Гипертрофическая остеоартропатия.** Артралгии являются частым симптомом у больных СЭ и нередко манифестируют появление гипертрофической остеоартропатии. Синдром характеризуется избыточной пролиферацией кожи и костной ткани конечностей. Это проявляется в изменениях пальцев кистей и стоп по типу «барабанных палочек» и периостите пястных, плюсневых и длинных костей предплечий и ног. Слабо выраженная или умеренная артралгия коленных и локтевых суставов часто сопровождается синовиальным выпотом. Симптомы «барабанных палочек» и «часовых стекол» зависят от длительности заболевания и сочетаются с эритроцитозом и цианозом.

**Подагра.** Гиперурикемия обнаруживается у больных СЭ с уровнем гематокрита  $>65\%$  и эритроцитозом. Заболевание характерно для ВПС «синего» типа, что связано с повышением продукции и снижением почечного клиренса мочевой кислоты. Выраженные клинические проявления подагры в виде острого подагрического артрита и мочекаменной болезни встречаются редко, хотя артралгии наблюдаются часто и обусловлены они гипертрофической остеоартропатией. В нашей практике больные СЭ с острым приступом подагры встречены не были.

**Холелитиаз.** Пациенты с СЭ и эритроцитозом имеют повышенный риск развития кальций-билирубинатных желчных камней и холецистита из-за повышенной концентрации неконъюгированного билирубина в желчном секрете как следствия большой эритроцитарной массы. Хирургическое лечение таким больным показано только при остром холецистите.

**Почечная дисфункция.** Более чем у 1/3 взрослых с СЭ имеют место случаи гломерулопатий — протеинурия, повышение концентрации сывороточного креатинина,

патология анализов мочи (гематурия, неинфекционная лейкоцитурия, цилиндринурия). Могут наблюдаться снижение почечного кровотока и уровня почечной фильтрации, азотемия, патология секреции мочевой кислоты и нефротический синдром. Частота почечной патологии увеличивается с развитием и длительностью цианоза и сопутствующей ему эритроцитемии.

Концентрация сывороточного креатинина может адекватно не отражать почечной дисфункции у больных СЭ. Оценка его уровня должна учитываться при назначении лекарственных средств, которые могут повлиять на функцию почек, например нестероидных противовоспалительных препаратов, или при проведении диагностических исследований с применением контрастных веществ.

**Инфекционный эндокардит. Абсцесс головного мозга (АГМ).** У пациентов с СЭ за счет эритроцитоза, являющегося реакцией костного мозга на хроническую гипоксию, возможны цереброваскулярные осложнения. Известно, что у больных с ВПС и АГМ почти всегда наблюдаются полицитемия, повышенная вязкость крови, замедление кровотока, которые обуславливают тромбообразование в сосудах и ишемию мозга. Это является не менее важным фактором при возникновении АГМ, чем наличие самих бактерий, что согласуется с данными других исследователей. Клиническая симптоматика при АГМ неспецифична. Чаще всего отмечают классическую триаду: лихорадка (регистрируется в 50% случаев), головная боль (70%), очаговые неврологические нарушения.

Нами АГМ встречен у 4 пациентов с СЭ из 55. Во всех случаях он был диагностирован и успешно оперирован. Больные живы, наблюдение за ними продолжается.

## Дифференциальная диагностика при СЭ

Так как при ВПС в стадии СЭ клиническую картину и прогноз обуславливает ЛАГ, дифференциальная диагностика проводится с заболеваниями, сопровождающимися данным синдромом. ЛГ наблюдается более чем при 100 заболеваниях внутренних органов. В зависимости от локализации первичного повышения давления различают прекапиллярную (артериальную) и посткапиллярную (венозную) ЛГ.

Наиболее частыми причинами хронической прекапиллярной ЛГ являются поражение артериальных сосудов легких, группа заболеваний, выделенных по классификации как ЛАГ.

Необходимость дифференциальной диагностики СЭ с вышеуказанными заболеваниями возникает особенно часто в случае отсутствия шумов в области сердца при выслушивании из-за выравнивания давления в желудочках при ДМЖП и ОАП, из-за более позднего развития СЭ и более частого возникновения ФП при ДМПП, а также в случае длительного отсутствия выраженного диффузного цианоза и симптомов «барабанных палочек» и «часовых стекол».

**ИЛАГ** — заболевание невыясненной этиологии, проявляющееся повышением давления в ЛА и приводящее к изолированным изменениям сосудов легких и повышением ЛСС с гипертрофией ПЖ при отсутствии какой-либо врожденной или приобретенной патологии сердца или заболеваний легких. Клинические признаки общие с таковыми у больных ВПС и СЭ, так как обе эти формы относятся к группе прекапиллярной ЛГ. Из особенностей следует отметить, что признаки гипертрофии ПЖ при ИЛАГ резко выражены, преобладают над дилатацией. Длительный период времени сохраняется близкое к норме насыщение крови кислородом ( $SO_2$ ) в отличие от СЭ, при котором всегда снижена сатурация, особенно после физической нагрузки вследствие увеличения сброса крови справа налево. В связи с постоянным сбросом венозной крови из правых отделов сердца или ЛА (при ОАП) у больных СЭ постоянными клиническими признаками являются диффузный цианоз и «барабанные палочки», что нехарактерно для ИЛАГ. ФП также редко наблюдается при ИЛАГ, но встречается в около 25% случаев при СЭ и ДМПП. ИЛАГ характерна для юношеского и молодого возраста, больные СЭ встречаются в зрелом и даже пожилом возрасте в связи с более благоприятным прогнозом для жизни по сравнению с ИЛАГ. Диагностика ИЛАГ основывается на последовательном исключении других, более распространенных причин со схожей клинической симптоматикой. Для скрининга, кроме стандартного комплексного обследования, необходимо оценить давление в ЛА посредством ЭхоКГ. ЭхоКГ, в том числе доплер-ЭхоКГ, выявляет дилатацию правых отделов сердца, гипертрофию ПЖ, отсутствие патологических сообщений.

**Хроническая тромбоземболическая ЛГ (ТЭЛГ).** Диагностирование ТЭЛГ является трудным в связи с постепенным началом заболевания и отсутствием классических признаков ТЭЛА (речь идет о ТЭЛА мелких ветвей ЛА, в том числе рецидивирующей). В отличие от СЭ заболевание развивается чаще у лиц среднего и пожилого возраста. При сборе анамнеза важно выявить факторы, предрасполагающие к развитию тромбоземболической болезни: тромбоз глубоких вен нижних конечностей, гинекологические или урологические операции, иммобилизация (даже кратковременная), онкологические заболевания, ФП, застойная СН. В клинической картине можно выделить синдром так называемых малых признаков ТЭЛА (S.K. Pingleton et al., 1993). Он включает скудные, неспецифические проявления, которые позволяют заподозрить это заболевание и провести целенаправленное обследование у лиц с факторами риска. К ним относятся:

- необъяснимая одышка, тахикардия или другие признаки ухудшения течения хронического заболевания сердца или легких;
- необъяснимый субфебрилитет, не уступающий антибиотикотерапии;
- рецидивирующая пневмония то в одном, то в другом сегменте легких;
- сухой или экссудативный плеврит;
- пароксизмы ФП;
- «малые» неврологические симптомы — головокружение, обморок, тошнота, рвота;
- чувство тревоги и сдавление в груди.

Распознавание ТЭЛА в таких случаях облегчается при наличии признаков флелотромбоза, которые, однако, даже при целенаправленном осмотре отсутствуют примерно у половины больных.

Значительно реже развивается клиника повторных инфарктов легких — боль в грудной клетке, усиливающаяся на вдохе, кровохарканье, кашель, повышение температуры тела, иктеричность кожных покровов, физикальные признаки легочного инфильтрата (притупление перкуторного тона, крепитация), шум трения плевры. Тромбоземболическая природа ЛГ становится вероятной, если имеются следующие признаки:

- временная связь возникновения ЛГ с вышеуказанными факторами риска ТЭЛА;
- появление одышки и цианоза в начале болезни;
- прогрессирующая, резистентная к терапии правожелудочковая недостаточность;
- артериальная гипоксемия;
- гиперкоагуляция.

Диагноз подтверждается посредством ЭхоКГ, радионуклидного исследования, СКТ и ангиопульмонографии, которая является золотым стандартом диагностики рецидивирующей ТЭЛА.

**ЛАГ, ассоциированная с поражением органов дыхания.** Одним из ранних проявлений ЛАГ, ассоциированной с поражением дыхательной системы (хроническое обструктивное заболевание легких — ХОЗЛ, интерстициальные заболевания легких), является развитие легочной недостаточности: обструктивной ее формы при ХОЗЛ, рестриктивной — при поражении паренхимы легких. Клиническая картина ЛАГ при ХОЗЛ состоит из трех групп симптомов: основного бронхолегочного заболевания, легочной недостаточности и ЛАГ. В анамнезе выявляется длительно протекающая бронхолегочная патология (чаще всего у многолетних курильщиков). Характерна одышка экспираторного характера, не уменьшающаяся в положении сидя. Беспокоят кашель различного характера, периодическое повышение температуры тела. При объективном обследовании — бочкообразная грудная клетка, уменьшение дыхательной экскурсии легких, хрипы, в том числе свистящие. Особенностью ЛГ при ХОЗЛ является ее слабая выраженность (СДЛА редко превышает 40–45 мм рт. ст.). Изменения со стороны функции внешнего дыхания постоянны. Характерны изменения показателей, указывающих на нарушение бронхиальной проходимости (OFV1, проба Тиффно, форсированная жизненная емкость легких). Напряжение кислорода в крови значительно снижено, так же, как и насыщение крови  $O_2$ . Гипоксемия не корригируется при вдыхании 100% кислорода. Развивается полицитемия.

Выявить ЛГ у больных ХОЗЛ более надежно помогает ЭхоКГ, позволяющая обнаружить дилатацию полостей ПЖ иПП, увеличение толщины стенки ПЖ, определить давление в ЛА. Однако при ХОЗЛ не всегда удается провести качественное ЭхоКГ-исследование. Наиболее точным методом выявления гипертрофии и дилатации ПЖ в данном случае является сцинтиграфия миокарда с  $^{201}Tl$ , нуклидная правосторонняя вентрикулография, катетеризация правых отделов сердца.

При **деформации грудной клетки**, которая может сопровождать ВПС, в том числе и при СЭ, возникает необходимость дифференцировать СЭ с заболеваниями, ограничивающими движение грудной клетки, — кифоз, кифосколиоз, болезнь Бехтерева и др. Установлена прямая зависимость степени ЛГ от тяжести и давности деформации грудной клетки. Клинические симптомы ЛГ нарастают по мере прогрессирования основного заболевания — усиливается одышка, нарастает цианоз. Легочные объемы (жизненная и общая емкость легких) уменьшены. Диагноз подтверждается анамнезом, осмотром и рентгенологическим исследованием грудной клетки, наличием признаков легочной недостаточности преимущественно по рестриктивному типу.

При **Пиквикском синдроме** больные жалуются на одышку, сонливость, повышенный аппетит, иногда жажду, избыточную массу тела, адинамию. При осмотре отмечаются ожирение, цианоз. Легочная недостаточность обусловлена не только уменьшением объема грудной клетки, но и центральными нарушениями регуляции дыхания, уменьшается жизненная и общая емкость легких, нарушается ритм дыхания, чаще по типу Чейна-Стокса с периодами апноэ. При исследовании газов крови обнаруживается гипоксемия, повышенное напряжение  $CO_2$ . Наблюдаются эритроцитоз, замедление СОЭ. Методами подтверждения наличия, установления степени ЛГ, отсутствия патологических шунтов являются ЭхоКГ, сцинтиграфия, КТ.

**ВПС «синего» типа** — это пороки сердца с обедненным легочным кровотоком (стенотоз ЛА, тетрада Фалло). Общими с СЭ признаками являются цианоз, одышка, наличие симптомов «бараньих пальчиков» и «часовых стекол», клинических и ЭКГ-признаков гипертрофии правых отделов сердца. При дифференциальной диагностике учитывают характерные для «синей» тетрады гипоксические и цианотические приступы, которые проявляются резкой одышкой, усугублением цианоза, иногда — обмороками и судорогами. Эти приступы можно предотвратить присаживанием на корточки или переходом в коленно-локтевое положение, чем и пользуются больные. В анамнезе отмечается цианоз с раннего детства (3–6 мес), чего не наблюдается при СЭ. Важным для дифференциальной диагностики с СЭ являются ослабление (а не усиление, характерное для СЭ) II тона над ЛА. Рентгенологически вместо выбухания ствола ЛА и расширения ее ветвей определяется вогнутость в области легочного ствола, и сердце имеет характерную конфигурацию в виде «деревянного башмачка». Легочный сосудистый рисунок обеднен или не изменен. При двухмерной ЭхоКГ с доплеровским исследованием диагностируются анатомические признаки порока, что подтверждается ангиоventрикулографией.

#### Системные васкулиты с поражением ЛА

**Неспецифический аортоартериит (НАА, болезнь Такаэсу)** — гранулематозное воспаление, характеризующееся воспалительными и деструктивными изменениями в стенке дуги аорты и ветвей, сопровождающееся их стенозированием и ишемией кровоснабжающих органов. Описан неспецифический артериит ЛА — форма Lurii-Nettega. Заболевание редкое, встречается преимущественно у молодых женщин. При такой локализации клиническая картина напоминает ЛАГ с характерными для нее клиническими симптомами (боль в грудной клетке, одышка, ЛГ, признаки перегрузки правых отделов сердца). Клинические проявления НАА делятся на 2 группы: 1) неспецифические симптомы системного воспаления; 2) синдромы, основой которых являются нарушения кровоснабжения различных органов и систем, особенно конечностей, а также развитие ЛАГ при поражении ЛА.

**Узелковый полиартериит с поражением ЛА** — наиболее известная форма системного артериита. На основании преимущественной топографии процесса выделяется ряд синдромов: кардиоваскулярный с наиболее частым поражением коронарных сосудов; абдоминальный; почечный; легочный. Описаны случаи, когда заболевание начиналось с легочной симптоматики: одышки, кровохарканья, симптомов ЛГ. Для заболевания характерны лихорадка, лейкоцитоз, ускоренная СОЭ, анемия, снижение массы тела, тахикардия, мышечные и суставные боли. Совокупность этих явлений в различной комбинации создает фон, на котором выявляются симптомы легочной патологии.

**Системная склеродермия (ССД).** Необходимо помнить о возможности развития синдрома ЛГ у больных другими системными заболеваниями, в первую очередь

ССД. Поражение легких при ССД развивается на ранней и поздней стадиях болезни и характеризуется клинико-рентгенологической симптоматикой базального, а затем и диффузного пневмофиброза, при котором в патологический процесс вовлекаются все структуры легкого — сосуды, паренхима, плевра. Особенностью пневмофиброза при ССД является раннее поражение сосудов с развитием симптоматики ЛГ и нагрузки на правые отделы сердца. При объективном обследовании обращают на себя внимания признаки, характерные для ССД, — отек и утолщение кожи лица, затруднения при открытии рта, эрозивно-некротические изменения кожи нижних и верхних конечностей, изменения суставов кистей — деформация суставов, остеолит фаланг, пигментация и депигментация участков кожи, атрофия и индуративный отек. Диагноз ЛАГ, ассоциированной с ССД, ставится на основании жалоб на прогрессирующую одышку, постоянное сердцебиение, боли в области сердца, отечность нижних конечностей, а также ЭКГ-данных, свидетельствующих о выраженной гипертрофии правых отделов сердца с систолической перегрузкой ПЖ, и ЭхоКГ-показателей, в том числе высокого СДЛА, значительного расширения правых отделов сердца, парадоксального движения МЖП, относительной НТК, уменьшения полости ЛЖ.

**Посткапиллярная (венозная) ЛГ** имеет место при клапанных поражениях и левожелудочковой недостаточности любой этиологии.

#### ЛГ при заболеваниях левых отделов сердца

Посткапиллярная форма ЛГ является наиболее распространенной и отмечается в 95% случаев всех заболеваний, сопровождающихся ЛГ. К ним относятся заболевания, сопровождающиеся систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ, а также болезни клапанов сердца. Дифференциально-диагностические трудности возможны при заболеваниях, сопровождающихся СН. ЛГ, связанная с заболеваниями левых отделов сердца (СДЛА >35 мм рт. ст.), наблюдается:

- у всех пациентов с СН — 79%;
- при СН с сохраненной ФВ — 50–80%;
- при СН со сниженной ФВ — 16–63%;
- у пациентов с артериальной гипертензией и сохраненной ФВ — 83%;
- у пациентов с заболеваниями митрального клапана — 73%;
- у пациентов с аортальным стенозом — 30–50%.

В анамнезе можно обнаружить заболевания ЛЖ (инфаркт миокарда, кардиомиопатия), наличие факторов риска, связанных с заболеваниями левых отделов сердца, — пожилой возраст, сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия. При объективном обследовании характерными являются сочетание одышки с наличием застойных хрипов в легких, состояние ортопноэ или пароксизмальной ночной одышки.

**Левожелудочковая недостаточность**, обусловленная ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, недостаточностью митрального клапана, аортальными пороками, характеризуется признаками дилатации и, в большинстве случаев, гипертрофией ЛЖ. По данным ЭКГ обнаруживаются патологический зубец Q, увеличение ЛП, блокада левой ножки пучка Гиса, ФП, ишемия миокарда во время нагрузочных проб. При ЭхоКГ и катетеризации сердца выявляются изменения, характерные для систолической дисфункции (снижение ФВ до >40%), или диастолическая дисфункция ЛЖ, гипертрофия и/или дилатация, повышение конечно-диастолического давления в ЛЖ, ЛП и легочных капиллярах. Большое значение, кроме стандартных методов обследования, имеет определение уровня мозгового натрийуретического гормона (отмечается его повышение). Решающее значение для диагноза имеет катетеризация правых отделов сердца и ЛА: в зависимости от величины транспульмонального градиента (ГТД = среднее давление в ЛА - давление заклинивания) диагностируется посткапиллярная (пассивная) ЛГ (при ГТД <12 мм рт. ст.) или реактивная ЛГ (при ГТД >12 мм рт. ст.).

**Эритремия.** Иногда больных СЭ направляют к гематологу для исключения эритремии в связи с обнаружением в анализах периферической крови повышения показателей красной крови (эритроцитоз, повышение уровня гемоглобина, гематокрита). Для эритремии имеет значение нормальное насыщение артериальной крови кислородом (в отличие от СЭ). Большую роль играет выявление спленомегалии. Также имеет значение, наряду с эритроцитозом, увеличение массы циркулирующих эритроцитов.

# Врожденные пороки сердца у взрослых. Синдром Эйзенменгера

Продолжение. Начало на стр. 56.

Трансбиопсия подвздошной кости позволяет разрешить диагностические сомнения в подавляющем большинстве случаев. При вторичном эритроцитозе, что имеет место при СЭ, костный мозг обычно или не изменен, или гиперплазирован один эритроидный росток.

## Лечение больных с ВПС и СЭ

Наличие анатомических дефектов развития сердца позволяет рассматривать ВПС как «хирургическую» патологию. Хирургическая коррекция ВПС у больных СЭ могла бы вызывать разгрузку ПЖ, который работает в условиях высокого общелегочного сопротивления и ЛАГ. Однако закрытие шунта при СЭ быстро приводит к правожелудочковой недостаточности и смерти больных.

В последние годы в качестве хирургического метода лечения предложена трансплантация сердца и легкого. В мире существует 369 центров, которые проводят трансплантацию сердца, легких, комплекса «сердце-легкие», из них 130 — в США, 25 — в Германии, 9 — в Испании, 8 — в Австралии. Выполнено более 50 тысяч трансплантаций. Так, в Немецком кардиологическом центре в Берлине с 1986 по 2010 год проведено 1680 пересадок сердца, 390 пересадок легких и 99 — комплекса «сердце-легкие». В России с 2006 по 2010 год проведено 199 трансплантаций в 8 центрах. К настоящему времени улучшились результаты операций и прогноз. Национальная служба здравоохранения Великобритании заявляет, что выживаемость пациентов составляет сейчас около 85% через год после трансплантации комплекса «сердце-легкие» и 45% — через 5 лет. По данным реестра за 2002 год, 5- и 10-летняя выживаемость после трансплантации комплекса «сердце-легкие» составляет 44 и 25% соответственно. Считается, что трансплантация комплекса «сердце-легкие» для больных СЭ является операцией выбора. Однако выживаемость пациентов с СЭ, которым не была проведена пересадка (37 больных), согласно данным W.E. Hopkins и соавт. составляла 97% в течение 1 года, 89% — в течение 2 лет и 77% — в течение 3 лет, то есть на ближайшие 3 года даже при естественном течении жизненный прогноз оказывается благоприятным.

Таким образом, имеется недостаточно данных, чтобы широко использовать указанный метод лечения. Кроме прочего, это связано, как и при всякой трансплантации, с недостатком доноров, необходимостью проведения иммуносупрессивной терапии, высокой стоимостью лечения. Ограниченные успехи трансплантации и хорошая выживаемость среди пациентов, получавших медикаментозное лечение, обязывают к тщательному отбору пациентов для трансплантации и разработке медикаментозной терапии.

Цель медикаментозного лечения больных ВПС и СЭ заключается в уменьшении выраженности симптомов, замедлении прогрессирования заболевания, улучшении качества жизни и увеличении ее продолжительности. Рекомендации, разработанные для лечения пациентов с СЭ, основаны на данных рандомизированных клинических исследований больных ИЛАГ, однако в некоторых из них принимали участие и больные СЭ. Хотя клиническое течение ИЛАГ и ЛАГ, связанной с ВПС, отличаются, схожесть их гистопатологической картины предполагает общий подход к лечению. Оно направлено на три основных патофизиологических механизма, характерных для ЛГ прекапиллярного генеза, — вазоконстрикцию, пролиферацию (ремоделирование сосудов) и тромбозы.

**Антагонисты кальция** вызывают легочно-сосудистую и системную вазодилатацию. Согласно современным рекомендациям (2004) антагонисты кальция не должны назначаться до выполнения острой пробы с вазодилататором. В ответ на применение антагонистов кальция у больных СЭ может развиться системная гипотония и в связи с этим может увеличиться право-левый сброс, что может привести к синкопе. Долгосрочные гемодинамические эффекты пролонгированных антагонистов кальция при лечении взрослых с СЭ неизвестны.

**Простагландины** имеют антипролиферативные и цитопротекторные свойства. Важным механизмом их действия является ремодуляция сосудистой стенки с уменьшением повреждения эндотелия и профилактики гиперкоагуляции. Препараты нашли применение при ИЛАГ. О положительном эффекте простагландинов есть данные и у больных СЭ. Однако указывается на проблемы с внутривенным введением простаглицина и токсичность этого препарата.

В клинической практике применяются также аналог простаглицина — эпопростенол и илопрост. У 15 детей с СЭ, находившихся на ингаляциях илопроста на протяжении 12 мес, было выявлено улучшение гемодинамических показателей в правых отделах сердца, улучшились результаты теста с шестиминутной ходьбой. Илопрост был рекомендован для лечения ЛАГ и СЭ в Европе.

Новым направлением в лечении ЛАГ при ВПС и других заболеваниях, сопровождающихся ЛАГ, является применение антагонистов рецепторов эндотелина. Поиск антагонистов эндотелиновых рецепторов увенчался синтезом таких препаратов, как бозентан и ситаксетан. **Бозентан** является пероральным активным антагонистом эндотелиновых рецепторов. Он доказал свою эффективность для прекапиллярной ЛГ при I-IV функциональных классах (ФК) в ходе рандомизированных клинических испытаний. Бозентан улучшает легочную гемодинамику, результат теста шестиминутной ходьбы, отдалает время клинического ухудшения. Доказан положительный эффект лечения бозентаном больных СЭ, в связи с чем он рекомендован для лечения больных СЭ III ФК в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (класс рекомендаций I, уровень доказательности B).

**Силденафил** — мощный селективный ингибитор цГМФ-специфической фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5), который увеличивает содержание циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в гладкомышечных клетках легочных сосудов, вызывая их дилатацию. Опыт применения силденафила у взрослых с ВПС очень ограничен: в исследовании с участием 14 пациентов с ЛАГ только 5 имели ВПС. Эти и другие исследования дали основания для длительной терапии больных ЛАГ и больных СЭ, в том числе и для комбинированной терапии.

Учитывая известные нарушения в свертывающей системе крови из-за выраженного склероза сосудов легких, дисфункции эндотелия с выработкой протромботических факторов, замедление тока крови в легких, гипоксию, а также принимая во внимание частоту тромбозов сосудов легких в клинике, в качестве патогенетической терапии предложено назначение антитромбоцитарных препаратов, подвергающееся, впрочем, сомнению, ведь на сегодняшний день нет стандартизированных подходов к назначению указанных препаратов. Профилактика тромбоэмболических осложнений при помощи ацетилсалициловой кислоты считается неэффективной. Антикоагулянты рекомендуются только при ФП.

Так как у большинства больных СЭ развивается эритроцитоз ввиду хронической гипоксии и компенсаторного повышения гемопоза, существует мнение о целесообразности проведения систематических кровопусканий для профилактики тромбозов. Однако в настоящее время считается, что рутинное кровопускание приводит к риску ухудшения доставки кислорода к тканям и таким образом увеличивает риск инсульта. Одновременно развиваются дефицит железа и микросфероцитоз, которые увеличивают вязкость крови. Поэтому рекомендуется проводить кровопускание только при клинических симптомах гипервязкости, развивающихся при уровне гемоглобина >200 г/л или гематокрита >65% и проявляющихся головной болью, утомляемостью, снижением концентрации внимания. При кровопускании необходимо временное изоволюмическое заместительное переливание жидкости (5% глюкоза, физиологический раствор и т.д.).

Патогенетически обоснованным является назначение **оксигенотерапии**. Имеются данные исследования с участием 23 взрослых с СЭ, которым постоянно

проводилась кислородотерапия в ночное время в течение 2 лет (Saudo-Val et al., 2001): снижения давления в ЛА не наблюдалось, и результаты выживаемости не улучшились. Однако считается, что домашняя кислородотерапия улучшает выживаемость и симптоматику болезни, используется на эмпирической основе. Кислородотерапия полезна в случае улучшения SaO<sub>2</sub> на ее фоне.

Эффективность **сердечных гликозидов** при лечении ЛАГ, в том числе у больных СЭ, не доказана. Из-за риска аритмогенного действия дигоксин применяется только в случае декомпенсированной правожелудочковой недостаточности. Более того, гипоксемия и гипокалиемия на фоне диуретической терапии увеличивают риск гликозидной интоксикации.

В качестве общих принципов ведения пациентов с СЭ можно отметить следующие:

- ограничение физических нагрузок, особенно связанных с поднятием тяжестей;
- исключение дегидратации, например длительного пребывания на солнце, в жарком климате;
- избегание пребывания в высокогорной местности ввиду усиления гипоксии, опасности синкопальных состояний;
- необходимость контрацепции. При этом исключается пероральная контрацепция, содержащая эстрогены как потенцирующие тромбоэмболии;
- избегание беременности, так как известно, что материнская смертность у этих женщин составляет 30-50%;
- соблюдение безопасности во время воздушных путешествий, избегание длительного пребывания в одной позе;
- учетывание опасности при проведении катетеризации сердца, ангиографии из-за опасности легочно-гипертонического криза, нарушений ритма и смерти;
- проведение ежегодной противогриппозной иммунизации пациентам.

Таким образом, следует подчеркнуть, что научно разработанная и стандартизированная терапия данного заболевания в настоящее время отсутствует. Рандомизированные исследования в этой области продолжаются. По предварительным данным, рациональным и полезным является использование антагонистов эндотелина. Для предотвращения осложнений (СН, тромбозы и др.) целевыми направлениями являются назначение антикоагулянтов, оксигенотерапии в ночное время, хроническая терапия простаглицлином, оксидом азота, трансплантация комплекса «сердце-легкие».

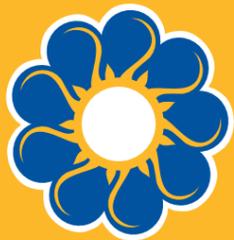
Больных СЭ необходимо наблюдать в течение всей жизни с подбором соответствующей терапии по мере течения заболевания и осложнений. Поскольку существует корреляция между толерантностью к физической нагрузке и выраженностью ЛАГ, в качестве контроля может использоваться нагрузочный тест, например с шестиминутной ходьбой.

## Жизненный прогноз при ВПС и СЭ

Большинство исследователей считают, что у больных с ВПС в фазе СЭ с момента развития цианоза до смерти проходит не более 10 лет. В то же время описывается целый ряд больных с ВПС и СЭ, которые живут до ≥40 лет с право-левым шунтом более чем 20-летней давности. В этом плане представляет интерес исследование S. Canpe и соавт. (1991), в ходе которого изучались 62 больных СЭ, наблюдающиеся одним и тем же кардиологом. Средний период наблюдения составил 16 лет, а у 22 пациентов — более 20 лет. Показано, что половина пациентов прожила более 30 лет. Сопоставление данных прогноза жизни больных ИЛАГ и СЭ при одинаковых цифрах давления в ЛА и длительности заболевания свидетельствует о значительно лучшем прогнозе при ВПС с СЭ. Выживаемость до возраста 50, 60 лет составила 77 и 54% соответственно.

## Профилактика развития СЭ у больных ВПС

Единственным методом предупреждения СЭ у больных с ВПС и увеличенным кровотоком является хирургическая коррекция порока, которая должна проводиться как можно раньше. В настоящее время она проводится в младенческом возрасте (исключая больных ДМПП), при котором операция может проводиться позже (более позднее развитие СЭ). При своевременной коррекции порока достигается нормализация гемодинамики и практическое выздоровление детей. С развитием ЛАГ резко возрастает операционная смертность и значительно ухудшаются отдаленные результаты лечения.

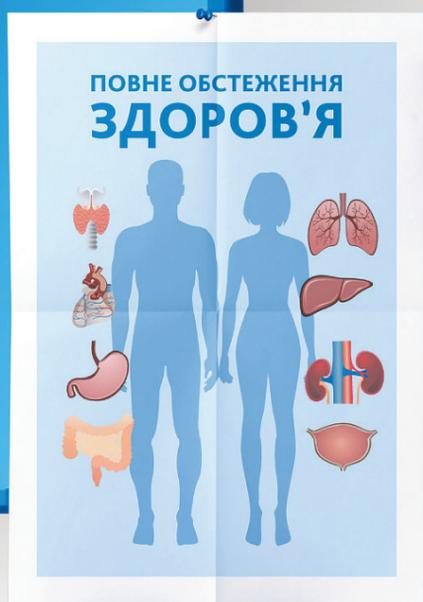


**СІНЕВО**

медична лабораторія

# СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр  
досліджень  
на кращому  
світовому  
обладнанні



Міжнародний контроль  
якості досліджень  
і довіра понад 20 тисяч  
лікарів в Україні



**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](http://www.synevo.ua)

 [synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)

# ТРИТАЦЕ®

## Раміприл



**24**  
ГОДИНИ  
КОНТРОЛЬ  
АТ\*

**86%**  
пацієнтів  
досягають  
цільового  
рівня  
АТ<sup>1</sup>

**1**  
таблетка  
на добу\*



### ТРИТАЦЕ® (раміприл)

**Лікарська форма.** Таблетки 5 мг, 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/добу (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 нейтропенія/агранулоцитоз.

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

### ТРИТАЦЕ ПЛЮС® (раміприл/гідрохлоротіазид)

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

#### Клінічні характеристики

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

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини раміприлу або до інших інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворюючого ферменту), гідрохлоротіазиду, інших тiazидних діуретиків, сульфамідів 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 + гідрохлоротіазид 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 гідрохлоротіазид 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 нейтропенія/агранулоцитоз.

**Реєстраційне 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 N.M. et al. The CARE study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11,100 patients. Clin Ther 1999; 18: 658-670.

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. Жиланська 48-50 А; тел.: +38 (044) 354 20 00, факс +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

SAUA.RAM.16.10.0584