



## Кардіологія

## Ревматологія

## Кардіохірургія

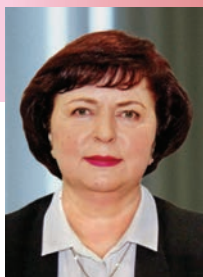
№ 1 (50)  
лютий 2017 р.  
15 000 примірників\*  
Передплатний індекс 37639



Доктор медицинских наук,  
профессор  
**Юрій Сиренко**

Так просто – дышать?  
Проблемы лечения  
легочной гипертензии  
в Украине

Читайте на сторінці **17**



Доктор медицинских наук,  
профессор  
**Елена Митченко**

Проблема семейной  
гиперхолестеринемии  
в мире и в Украине

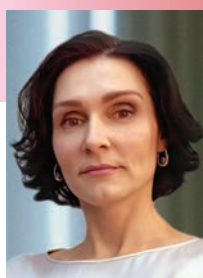
Читайте на сторінці **18**



Кандидат  
медицинских наук  
**Семен Тер-Вартаньян**

Медицинская  
реабилитация  
в ревматологии:  
наши возможности

Читайте на сторінці **50**



Кандидат  
медицинских наук  
**Елена Гармиш**

Ремиссия при ревматоидном  
артрите: каковы возможности  
снизить дозу/отменить  
болезнь-модифицирующие  
препараты?

Читайте на сторінці **32**



Доктор медичних наук,  
професор  
**Ірина Головач**

Практичні аспекти  
диференційної діагностики  
кристал-індукованих  
артритів

Читайте на сторінці **62**

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 захворюванні, що супроводжується 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 Аденурик 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<sup>2</sup>, 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, свербіжні висипання, еритематозні висипання, кореподібні висипання, алергія, підвищена пітливість, тубероінтерстиціальний нефрит<sup>3</sup>, набряклість позивки 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. Лейпцигер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

<sup>1</sup> Інструкція до медичного застосування препарату АДЕНУРИК® 80 МГ/АДЕНУРИК® 120 МГ 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.

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

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:  
Представництво "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**





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; азійське походження; супутнє застосування фібратів; вік понад 70 років); супутній прийом циклоспорину; вагітність, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засобів контрацепції; дітям віком до 10 років. **Спосіб застосування та дози.** Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, застосовуючи діючі рекомендації. Роксеру можна приймати в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі. Таблетку не слід розжовувати або дробити. Таблетку ковтати цілою, запиваючи водою. **Лікування гіперхолестеринемії.** Рекомендована початкова доза становить 5 мг та протипоказані дози 30 мг та 40 мг. Пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок застосування Роксери протипоказано. **Побічні реакції.** Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Роксери, зазвичай слабкі та транзиторні. **Загальний стан.** Астенія. **З боку імунної системи.** Реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк. **З боку ендокринної системи.** Цукровий діабет (залежить від наявності факторів ризику). **З боку нервової системи.** Головний біль, запаморочення. **З боку травної системи.** Запор, нудота, біль у животі, панкреатит. **З боку шкіри та підшкірної клітковини.** Свербіж, висип та кропив'янка. **З боку скелетно-м'язової системи.** Міалгія, міопатія та рабдоміоліз. **З боку нирок.** Протеїнурія. **З боку печінки.** Збільшення рівня трансаміназ. **Лабораторні показники.** Як і з іншими інгібіторами ГМК-КоА-редуктази, можливе дозопропорційне зростання рівня печінкових трансаміназ та креатинінази. Також можливе підвищення рівнів HbA1c. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин знижує підвищені концентрації ХС ЛПНЩ, 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 Р450, і цей метаболізм не є клінічно важливим. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 3, 6 або 9 блістерів у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

# АТОРИС

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

аторвастатин

нова  
доза

нова  
доза



### Аторис — найбільш призначуваний статин у Європі\* з новими 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 дози препарату підбирають індивідуально, залежно від вихідного рівня ХС ЛПНЩ, цілі лікування та відповіді. **Побічні реакції.** Побічні ефекти у більшості випадків легкого ступеня тяжкості та тимчасові. **З боку психіки:** кошмарні сновидіння, безсоння. **З боку імунної системи:** алергічні реакції, анафілаксія. **З боку обміну речовин і харчування:** гіперглікемія, гіпоглікемія, збільшення маси тіла, анорексія, цукровий діабет. **З боку репродуктивної системи та молочних залоз:** розлад статевої функції, імпотенція, гінекомастія. **З боку нервової системи:** головний біль, парестезія, запаморочення, гіпестезія, дисгевзія, амнезія, периферична нейропатія. **З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння:** біль у горлі та гортані, носова кровотеча. **Інфекції та інвазії:** назофарингіт. **З боку системи крові та лімфатичної системи:** тромбоцитопенія. **З боку органів зору:** затьмарення зору, порушення зору. **З боку органів слуху:** дзвін у вухах, втрата слуху. **З боку метаболізму та харчування:** підвищення трансаміназ, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення КФК, гіперглікемія. **З боку травної системи:** запор, метеоризм, диспепсія, нудота, діарея, блювання, біль у животі, відрижка, панкреатит. **Гепатобілярні порушення:** гепатит, холестази, печінкова недостатність. **З боку шкіри та підшкірних тканин:** кропив'янка, шкірні висипання, свербіж, алопеція, ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит, с-м Стивенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. **З боку кістково-м'язової системи:** міалгія, артралгія, біль у кінцівках, м'язові спазми, набряк суглобів, біль у спині, 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 частинки 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 антатеросклеротичну дію. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. По 3 або 9 блістерів у коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

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

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



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



# Европейские рекомендации по лечению дислипидемий (2016): прежние цели — новые пути

По материалам X ежегодного заседания Украинского общества атеросклероза «Многофакторная профилактика атеросклероза и его осложнений» (23 ноября 2016 года, г. Киев)

Летом 2016 года вышли в свет обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS) по ведению пациентов с дислипидемиями. В более широком контексте рекомендации ориентированы на предупреждение атеросклероза и его осложнений, поэтому полезны в работе врачей на всех уровнях медицинской помощи.

Об изменениях, которые произошли в рекомендациях схемах липидоснижающей терапии, сообщил руководитель отдела атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Михаил Илларионович Лутай.



По сравнению с предыдущей редакцией (2011) новый документ содержит ряд важных изменений и дополнений. Как и прежде, во главу угла поставлена оценка общего сердечно-сосудистого риска. Результаты этой оценки (а не исходный уровень холестерина) служат основанием для принятия решения о назначении статинов. Цели лечения остались практически без изменений, как и принцип интенсивной терапии для их достижения, но изменились рекомендации и по выбору, и по комбинированию традиционных липидоснижающих средств (статинов, ингибиторов абсорбции холестерина), а также предложены схемы терапии с использованием препаратов нового класса — ингибиторов PCSK9. Тем не менее статины остаются основой терапии.

Последовательность действий врача и основные принципы лечения в новых рекомендациях сформулированы следующим образом:

- 1) оценить общий сердечно-сосудистый риск пациента;
- 2) вовлечь пациента в решения по управлению факторами риска;
- 3) определить целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) для данного уровня риска;

- 4) выбрать статин и дозу, которая могла бы обеспечить необходимое снижение уровня ХС ЛПНП;
  - 5) ответ на лечение статинами является переменным, поэтому может потребоваться титрование дозы;
  - 6) если наибольшая переносимая доза статина не позволяет достичь цели, рассмотреть комбинацию препаратов;
  - 7) снижение уровня ХС ЛПНП  $\geq 50\%$  от исходного должно быть достигнуто у пациентов очень высокого и высокого риска.
- Изменились по сравнению с предыдущими рекомендациями критерии оценки риска, в частности уровень сердечно-сосудистого риска при наличии хронической болезни почек (ХБП) теперь определяется величиной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (табл. 1).

### Цели и средства

Авторы рекомендаций еще раз обращают внимание на то, что достижение целевых показателей липидов крови — не самоцель, но важная часть комплексной стратегии снижения сердечно-сосудистого риска, которая должна также включать полноценное питание, умеренные физические нагрузки, контроль массы тела и артериального давления. Снижение уровня ХС ЛПНП является первичной целью липидоснижающей терапии. Общий холестерин (ОХС) следует рассматривать в качестве цели лечения, если другие показатели не доступны. Аполипопротеин В (Апо-В) следует рассматривать в качестве вторичной цели, только если определение его уровня доступно. Холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), а также соотношения Апо-В/Апо-А1 или ХС не ЛПВП/ХС ЛПВП не рекомендуются в качестве целей

лечения. Не доказано, что повышение уровня ХС ЛПВП с помощью лекарственных средств напрямую ассоциируется с профилактикой сердечно-сосудистых событий, хотя высокие значения этого показателя рассматриваются как благоприятный предиктор. Что касается терапии, направленной на повышение уровня ХС ЛПВП, то никотиновая кислота больше не считается эффективным средством. Статины и фибраты одинаково эффективно повышают ХС ЛПВП.

Липопротеин (а) — независимый генетический фактор риска развития инфаркта миокарда, инсульта, заболевания периферических артерий, кальцинирующего стеноза аортального клапана. Но его не рекомендуется использовать для скрининга риска в общей популяции.

Категории пациентов, рассматриваемые для скрининга:

- раннее начало ССЗ;
- семейная гиперхолестеринемия;
- раннее ССЗ и/или повышение липопротеина (а) в анамнезе;
- рецидив ССЗ, несмотря на оптимальное гиполипидемическое лечение;
- 10-летний риск развития фатальных ССЗ при оценке по шкале SCORE  $\geq 5\%$ .

Целевые уровни ХС ЛПНП не изменились, но получили уточнения в новых рекомендациях (табл. 2).

Для достижения поставленных целей настоятельно рекомендуется лечение статином в самой высокой рекомендованной дозе или в наивысшей переносимой дозе (класс рекомендации I, уровень доказательств А).

Данная рекомендация основывается на результатах исследований, которые показали, что интенсивная терапия статинами приводит к клинически значимому снижению уровня атерогенных фракций холестерина, стабилизации атеросклеротических бляшек и даже к уменьшению их размеров. Так, в исследовании ASTEROID у 349 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), которые принимали розувастатин в дозе 40 мг в сутки, повторные измерения просвета коронарных артерий с использованием внутрисосудистого ультразвука (IVUS) показали достоверное уменьшение среднего объема атером на 6,1 мм<sup>3</sup> за 24 мес. Это происходило на фоне существенного снижения уровня ХС ЛПНП (с 130,4 до 60,8 мг/дл; -53%) и повышения содержания антиатерогенной фракции холестерина — ХС ЛПВП (с 43,1 до 49,0 мг/дл; +14,7%). Главным же аргументом в пользу назначения статинов является их доказанное благоприятное влияние на прогноз пациентов высокого и очень высокого СС-риска.

Все остальные липидоснижающие средства являются дополнительными или альтернативными, а их уровень доказательств в лечении дислипидемий остается невысоким. При непереносимости статина следует рассмотреть возможность назначения эзетимиба или секвестранта желчных кислот либо эти два препарата в комбинации (IIa, C). Если цель не достигнута на терапии статином в адекватной дозе, следует рассмотреть дополнительное назначение ингибитора абсорбции холестерина эзетимиба (IIa, B). Также может быть рассмотрена комбинация статина с секвестрантом желчных кислот (IIb, B).

У пациентов с очень высоким риском и сохраняющимся высоким уровнем ХС ЛПНП, несмотря на лечение статином в максимальной переносимой дозе в сочетании с эзетимибом, а также у пациентов, которые плохо переносят статины, может быть рассмотрено назначение ингибитора PCSK9 (IIb, C).

Ингибиторы PCSK9 (пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9) — новый класс препаратов для снижения уровня ХС ЛПНП, успешно прошедший клинические испытания. В рамках исследования ODYSSEY пациенты, которые принимали максимальные дозы статинов и других липидоснижающих препаратов, с высоким сердечно-сосудистым риском или семейной гиперхолестеринемией (n=1553), получали алирокумаб в дозе 150 мг 1 раз в 2 нед. Через 24 нед было достигнуто снижение уровня ХС ЛПНП на 61%. У 79% пациентов достигнуты целевые уровни ХС ЛПНП (<1,8 ммоль/л). За 65 нед расчетное снижение относительного риска сердечно-сосудистых событий в группе алирокумаба составило 54%. Но с учетом высокой стоимости неизвестно, будут ли использоваться ингибиторы PCSK9 в Украине.

Продолжение на стр. 4.

| Таблица 1. Критерии отнесения пациента в одну из групп риска                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Рекомендации ESC-2011                                                                                                                                                                                                       | Рекомендации ESC-2016                                                                                                                                                                                                               |
| Очень высокий сердечно-сосудистый риск:<br>— документированное ССЗ;<br>— СД 2 типа или СД 1 типа с поражением органов-мишеней;<br>— ХБП: СКФ <60 мг/мл/1,73 м <sup>2</sup> ;<br>— 10-летний риск по шкале SCORE $\geq 10\%$ | Очень высокий сердечно-сосудистый риск:<br>— документированное ССЗ;<br>— СД 2 типа или СД 1 типа с поражением органов-мишеней;<br>— тяжелая ХБП: СКФ <30 мг/мл/1,73 м <sup>2</sup> ;<br>— 10-летний риск по шкале SCORE $\geq 10\%$ |
| Высокий сердечно-сосудистый риск:<br>— значительное повышение одного фактора риска;<br>— 10-летний риск по шкале SCORE $\geq 5\%$ и <10%                                                                                    | Высокий сердечно-сосудистый риск:<br>— значительное повышение одного фактора риска;<br>— 10-летний риск по шкале SCORE $\geq 5\%$ и <10%;<br>— умеренная ХБП: СКФ 30-59 мг/мл/1,73 м <sup>2</sup>                                   |
| Умеренный сердечно-сосудистый риск:<br>— 10-летний риск по шкале SCORE $\geq 1\%$ и <5%                                                                                                                                     | Умеренный сердечно-сосудистый риск:<br>— 10-летний риск по шкале SCORE $\geq 1\%$ и <5%                                                                                                                                             |
| Низкий сердечно-сосудистый риск:<br>— 10-летний риск по шкале SCORE <1%                                                                                                                                                     | Низкий сердечно-сосудистый риск:<br>— 10-летний риск по шкале SCORE <1%                                                                                                                                                             |
| Примечания: ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание; СД — сахарный диабет.                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                     |

| Таблица 2. Целевые уровни ХС ЛПНП согласно европейским рекомендациям                                                                     |                    |                       |                                                                                                                                                                       |                    |                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------|
| Рекомендации ESC-2011                                                                                                                    | Класс рекомендации | Уровень доказательств | Рекомендации ESC-2016                                                                                                                                                 | Класс рекомендации | Уровень доказательств |
| Очень высокий сердечно-сосудистый риск:<br>— целевой уровень ХС ЛПНП <70 мг/дл (1,8 ммоль/л) и/или 50% снижение, если цель не достигнута | I                  | A                     | Очень высокий сердечно-сосудистый риск:<br>— целевой уровень ХС ЛПНП <70 мг/дл (1,8 ммоль/л) и/или 50% снижение, если исходный уровень 70-135 мг/дл (1,8-3,5 ммоль/л) | I                  | B                     |
| Высокий сердечно-сосудистый риск:<br>— целевой уровень ХС ЛПНП <100 мг/л (2,5 ммоль/л)                                                   | IIa                | A                     | Высокий сердечно-сосудистый риск:<br>— целевой уровень ХС ЛПНП <100 мг/л (2,5 ммоль/л) или 50% снижение, если исходный уровень 100-200 мг/дл (2,6-5,1 ммоль/л)        | I                  | B                     |
| Умеренный сердечно-сосудистый риск:<br>— целевой уровень ХС ЛПНП <115 мг/дл (3,0 ммоль/л)                                                | IIa                | C                     | Умеренный сердечно-сосудистый риск:<br>— целевой уровень ХС ЛПНП <115 мг/дл (3,0 ммоль/л)                                                                             | IIa                | C                     |

# Европейские рекомендации по лечению дислипидемий (2016): прежние цели — новые пути

Продолжение. Начало на стр. 3.

Значительным изменениям подвергся раздел рекомендаций по лечению гипертриглицеридемии. Рассмотреть лечение следует у пациентов высокого риска с уровнем триглицеридов (ТГ)  $>2,3$  ммоль/л (IIa, B). Фибраты больше не являются препаратами выбора, из рекомендаций исключена никотиновая кислота. На первый план выдвинута терапия статинами (I, A). У пациентов высокого риска, принимающих статины, с уровнем ТГ  $>2,3$  ммоль/л, можно рассмотреть комбинацию фенофибрата со статином (IIa, B).

Большой раздел рекомендаций посвящен лечению дислипидемий у различных категорий пациентов, часто встречающихся в работе кардиологов, терапевтов и семейных врачей.

**У пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и лиц, которым были проведены перкутанные коронарные вмешательства (ПКВ), настоятельно рекомендуется начать или продолжить терапию высокими дозами статинов в ранние сроки после госпитализации при отсутствии противопоказаний или непереносимости, независимо от начальных значений ХС ЛПНП (I, A).** Если у пациентов после ОКС целевой уровень ХС ЛПНП не достигается на самой высокой переносимой дозе статина, следует рассматривать усиление терапии эзетимибом (IIa, B).

Если же целевой уровень ХС ЛПНП не достигается на самой высокой переносимой дозе статина и/или эзетимиба, следует рассмотреть возможность назначения ингибитора PCSK9 — отдельно либо в сочетании с эзетимибом у пациентов с непереносимостью статинов или когда они противопоказаны (IIb, C).

Следует повторно проанализировать липидограмму через 4–6 нед после ОКС, чтобы определить, достигнут ли целевой уровень ХС ЛПНП  $<1,8$  ммоль/л, снизился ли он на 50%, если начальный уровень составлял от 1,8 до 3,5 ммоль/л, и существуют ли какие-либо вопросы безопасности. Терапевтическая доза должна быть затем соответствующим образом адаптирована.

Рутинный короткий курс предварительного лечения (на фоне базовой терапии) высокими дозами статинов следует рассматривать перед проведением ПКВ у пациентов с ОКС без элевации сегмента ST (IIa, A).

Влияние интенсивной терапии статинами на объем атеросклеротической бляшки показано в исследовании YELLOW, в которое были включены 87 пациентов со многососудистым поражением коронарных артерий после стентирования с неполной реваскуляризацией и сохраняющимся гемодинамически значимым стенозом FFR  $\leq 0,8$ . 44 пациента принимали 40 мг розувастатина, 43 — статины в прежней дозе. Оценивали индекс содержания липидов (LCBI) в ядре бляшки с помощью инфракрасной спектроскопии (NIRS) и внутрисосудистого ультразвука. Интенсивная липидоснижающая терапия высокой дозой розувастатина приводила к существенному уменьшению индекса содержания липидов в атеросклеротической бляшке через 6–8 нед.

Для **первичной профилактики инсульта** у пациентов высокого и очень высокого риска рекомендуется терапия статинами с достижением целевых уровней липидов (I, A). Липидоснижающая терапия рекомендуется также больным с другими проявлениями ССЗ для первичной профилактики инсульта (I, A). Для **вторичной профилактики инсульта** рекомендуется интенсивная терапия статинами пациентам, которые перенесли некардиоэмболический ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку (I, A).

**Заболевания периферических артерий**, включая сонные артерии, ассоциируются с очень высоким сердечно-сосудистым риском, и этим пациентам настоятельно рекомендована липидоснижающая терапия, прежде всего статины (I, A). Терапия статинами должна быть рассмотрена для предупреждения и замедления прогрессирования аневризмы брюшной аорты (IIa, B).

В разделе по лечению дислипидемий у больных СД всем пациентам с СД 1 типа и микроальбуминурией и/или болезнью почек рекомендуется назначение статинов с целью снижения уровня ХС ЛПНП на 50%, независимо от исходного уровня ХС ЛПНП (I, C).

У больных с СД 2 типа и ССЗ или ХБП, а также у лиц старше 40 лет без ССЗ, но с одним и более факторами риска или маркерами поражения органов-мишеней рекомендуются как первичная цель снижение уровня ХС ЛПНП  $<1,8$  ммоль/л ( $<70$  мг/дл), вторичная цель — снижение уровня ХС не ЛПВП  $<2,6$  ммоль/л ( $<100$  мг/дл) и Апо-В  $<80$  мг/дл (I, B).

У всех пациентов с СД 2 типа без дополнительных факторов риска и/или очевидного поражения органов-мишеней уровень ХС ЛПНП  $<2,6$  ммоль/л — первичная цель. Уровень ХС не ЛПВП  $<3,4$  ммоль/л ( $<130$  мг/дл) и Апо-В  $<100$  мг/дл — вторичные цели.

**Пациентов с ХБП III-V стадий** следует относить к категориям высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска (I, A) (см. также табл. 1). Использование статинов или комбинации статинов + эзетимиба показано больным с ХБП, которым не проводится диализ (I, A). Больным с диализ-зависимой ХБП и отсутствием атеросклеротических ССЗ статины не показаны. Пациентам с ССЗ, которые на момент начала диализа принимают статины, эзетимиб или комбинацию статинов + эзетимиб, терапию этими препаратами следует продолжать.

**Некоторые особенности имеют рекомендации по лечению дислипидемий при сердечной недостаточности (СН) и патологии клапанов сердца.** Терапия статинами не рекомендуется (но не наносит вреда) пациентам с СН при отсутствии других показаний к их применению. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (1 г в сутки) можно добавлять к основной терапии у больных СН. Липидоснижающая терапия не рекомендуется пациентам со стенозом аортального клапана без ИБС при отсутствии других показаний к их применению.

У пациентов с хронической СН уровень ОХС и ХС ЛПНП обычно ниже, чем у пациентов без СН. Низкий уровень ОХС — плохой прогностический признак при СН.

**Лечение статинами рекомендуется пожилым пациентам с установленными ССЗ, так же, как и молодым (I, A).** У пожилых людей часто наблюдаются коморбидные заболевания и нарушения фармакокинетики лекарств. Липидоснижающие препараты должны назначаться с низких доз, с последующей титрацией до достижения целевого уровня липидов. Терапия статинами должна быть рассмотрена у пожилых пациентов без ССЗ, в частности при наличии таких факторов риска и состояний, как артериальная гипертензия, курение, СД и дислипидемии (IIa, B).

Традиционная тема для обсуждений — побочные эффекты статинов. В новых рекомендациях эксперты ESC ссылаются на ряд контролируемых и наблюдательных исследований, в которых проводилась оценка частоты и клинической значимости основных побочных эффектов. Рабдомиолиз — опасное, но очень редкое осложнение со стороны скелетных мышц, которое встречается с частотой 1–3 случая на 100 тысяч пациентов в год. Миалгии — более распространенное явление с частотой 10–15% согласно данным открытых наблюдений и 5% в контролируемых исследованиях (M. Law, A.R. Rudnicka, 2006; B.A. Parker et al., 2013). Для пациентов с побочными эффектами со стороны мышечной системы предлагается альтернативный режим приема статинов — 2 раза в неделю.

Со стороны печени возможно повышение активности маркеров цитолиза: уровень АЛТ повышается в  $>3$  раза у 0,5–2% пациентов, принимающих статины. Это дозозависимый эффект, при котором может потребоваться коррекция дозы, но он не ассоциируется с гепатотоксичностью и не должен служить поводом к отмене терапии (N. Chalasani et al., 2004).

Очень редко на фоне приема статинов регистрировались новые случаи СД. По данным метаанализа, относительный риск составляет 9%, абсолютный — 0,2%. Это 1 случай СД на 255 пациентов в течение 4 лет (N. Sattar et al., 2010).

Таким образом, статины остаются краеугольным камнем липидоснижающей терапии с лучшим на сегодняшний день соотношением эффективности и безопасности. Идея интенсивной терапии статинами до достижения обозначенных целевых уровней липидов проходит через все разделы рекомендаций ESC. Вместе с тем, как показало исследование EUROASPIRE IV, более 80% пациентов категорий высокого и очень высокого риска не достигают целевых уровней липидов крови, то есть не получают максимальной пользы от статинотерапии. Стартовая доза не обеспечивает необходимого эффекта, а максимальная редко используется, что связано как с низкой приверженностью пациентов, так и с опасениями врачей назначать высокие дозы. Поэтому продолжают поиски оптимальной схемы титрации дозы статинов для преодоления данного парадокса.

Одна из возможностей заключается в использовании промежуточных дозировок розувастатина — 15 и 30 мг, которые позволяют оптимизировать гиполипидемическую терапию и увеличить ее эффективность. Учитывая, что большинство пациентов получает терапию минимальными дозами статинов без последующего их повышения,

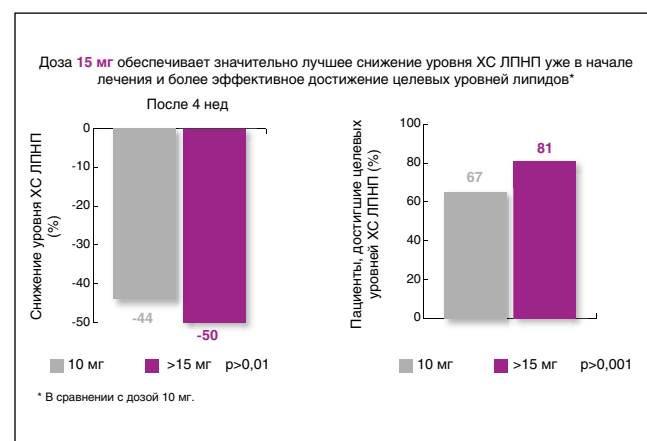
дозировка 15 мг может рассматриваться в качестве начальной для пациентов высокого и очень высокого риска. Субмаксимальная дозировка розувастатина (30 мг) может стать хорошей альтернативой максимальной в случае необходимости интенсивной статинотерапии и наличия у врача опасений в отношении последней.

С целью изучения эффективности промежуточных дозировок розувастатина (15 и 30 мг) и их места в клинической практике было спланировано международное многоцентровое открытое проспективное рандомизированное клиническое исследование ROSU-PATH.

В этом исследовании 472 пациента были рандомизированы в 2 группы: для лечения розувастатином по стандартной схеме титрования дозы (10 мг  $\rightarrow$  20 мг  $\rightarrow$  40 мг) или по альтернативной схеме (15 мг  $\rightarrow$  30 мг  $\rightarrow$  40 мг). На 4-й, 8-й и 12-й неделях проводили повторные оценки эффективности и безопасности.

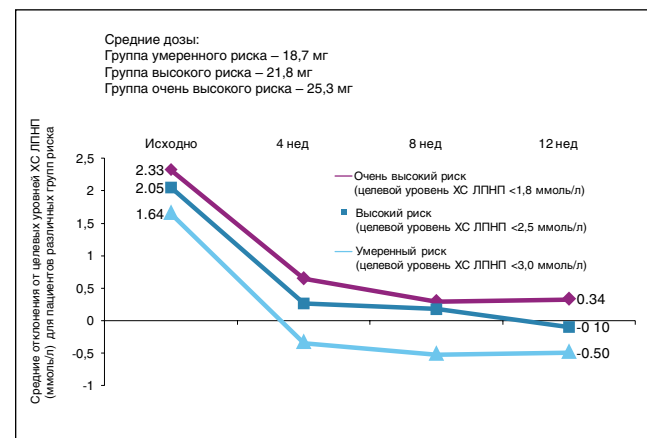
Исследование продемонстрировало, что стартовая доза Роксеры 15 мг в сравнении с дозой 10 мг обеспечивает достоверные преимущества в снижении уровня ХС ЛПНП уже в начале лечения.

В группе со стартовой дозировкой Роксеры 15 мг по сравнению с группой, в которой лечение начиналось с дозы 10 мг в сутки, достоверно больше пациентов достигли целевых уровней липидов: 81 против 67% ( $P < 0,0001$ ) при сопоставимой переносимости (рис. 1).



**Рис. 1. Относительное снижение липидов за 12 нед в группах стандартной и альтернативной титрации розувастатина согласно данным исследования ROSU-PATH**

Показана также более высокая эффективность альтернативной схемы титрования по влиянию на весь липидный профиль. При анализе в подгруппах в зависимости от исходного сердечно-сосудистого риска закономерно меньше пациентов достигали целевых уровней липидов, имея очень высокий риск (рис 2). Но в целом получены удовлетворительные результаты даже в этой подгруппе: эффективность лечения оценена положительно у 96% пациентов.



**Рис. 2. Процент достижения целей липидоснижающей терапии Роксерой в зависимости от исходного сердечно-сосудистого риска пациентов**

Таким образом, в исследовании ROSU-PATH впервые дана клиническая оценка эффективности и безопасности розувастатина (Роксера®, KRKA) в дозах 15 и 30 мг. Результаты клинического исследования ROSU-PATH продемонстрировали преимущества применения промежуточных доз розувастатина (15 и 30 мг). Значительно большее количество пациентов, получавших розувастатин в дозах 15 и 30 мг, достигли целевых уровней липидов в сравнении с пациентами, получавшими лечение дозами 10 и 20 мг. Назначение препарата Роксера в дозе 15 мг является эффективной и безопасной начальной стратегией, особенно при наличии высокого и очень высокого риска, обеспечивающей более эффективное достижение целевого уровня ХС ЛПНП у большего количества пациентов.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**





З М І С Т

КАРДІОЛОГІЯ

Европейские рекомендации по лечению дислипидемий (2016):  
прежние цели – новые пути  
М.И. Лутай ..... 3-4

Лечение острого коронарного синдрома в реальной практике:  
наращивая обороты, будьте осторожны на виражах  
В.А. Шумаков ..... 10-11

Диагностика и лечение фибрилляции предсердий:  
что нового в Европе и в Украине?  
О.С. Сычев ..... 15-16

Так просто – дышать?  
Проблемы лечения легочной гипертензии в Украине  
Ю.Н. Сиренко ..... 17

Многофакторная профилактика атеросклероза  
и его осложнений: от выбора гиполипидемической терапии  
до контроля метаболических рисков  
Е.И. Митченко, А.Н. Пархоменко, В.И. Паньків и др. .... 18-20

Препарат Ксарелто® (Xarelto®) компанії «Байер»  
асоціюється з достовірно нижчим ризиком розвитку  
кровотеч порівняно з антагоністами вітаміну К  
під час їх застосування на тлі антитромбоцитарної терапії  
у пацієнтів із фібриляцією передсердь, яким проводять  
черезшкірні коронарні втручання ..... 21

Применение полипилл для оптимизации  
вторичной сердечно-сосудистой профилактики:  
миссия выполнима?  
Е.А. Коваль, В.И. Целуйко, М.И. Лутай ..... 23-24

Дни аритмологии в Киеве: новые идеи и технологии  
интервенционного лечения аритмий сердца  
А.Н. Грицай, Дж. Андерсон, Д.Е. Волков и др. .... 26-27

Тези доповіді «Оптимізація інтервенційного лікування  
у хворих на ішемічну хворобу серця з рецидивом  
стенокардії після операції коронарного шунтування»,  
представленої на VI Спільному польсько-українському  
форумі із серцево-судинної хірургії (м. Забже, Польща)  
С.М. Фанта ..... 27

Новые аспекты терапевтического применения  
аторвастатина при остром коронарном синдроме ..... 29

Выбор антиаритмической терапии  
при фибрилляции предсердий:  
европейские рекомендации и отечественный опыт  
О.С. Сычев, Е.Н. Романова ..... 30-31

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Кардиологический пациент перед  
хирургическим вмешательством:  
коррекция терапии и профилактика осложнений  
Б.М. Тодуров, О.А. Лоскутов, Е.П. Свищенко и др. .... 12-13

Взаємозв’язок тяжкості ХСН зі станом  
когнітивних функцій у пацієнтів з ФП  
С.М. Стаднік ..... 25

Основные положения клинического руководства  
ААСЕ/АСЕ-2016 по ведению пациентов с ожирением ..... 58-59

Передилата з будь-якого місяця!  
У кожному відділенні «Укріпими»!  
За передплатними індексами:

Здоров’я України®

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

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

89326

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,  
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПЕДІАТРІЯ »

37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«УРОЛОГІЯ, НЕФРОЛОГІЯ, АНДРОЛОГІЯ»

86683

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

49561

НАШ САЙТ:

www.health-ua.com

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

У середньому  
понад 8000  
відвідувань  
на день



# Сравнительная эффективность и безопасность препаратов для лечения подагры и гиперурикемии: результаты первого сетевого метаанализа

**Гиперурикемия определяется как плазменная концентрация солей мочевой кислоты (МК) — уратов, превышающая порог их растворимости во внеклеточной жидкости — 6,8 мг/дл. При преодолении этого значения начинается отложение кристаллов моноурата натрия в мягких тканях вокруг суставов, что рано или поздно приводит к развитию клинически манифестной подагры. В 2010 году распространенность данного заболевания в мировой популяции оценивалась в 0,08%, а недавние эпидемиологические исследования подтвердили рост этого показателя наряду с увеличением распространенности бессимптомной гиперурикемии (E. Smith et al., 2014; E. Roddy, H. K. Choi, 2014). Установлено, что постоянно повышенный уровень МК ассоциируется не только с риском развития подагры, но и с коморбидными заболеваниями сердечно-сосудистой системы и почек.**

Согласно последним рекомендациям Европейской противоревматической лиги (EULAR, 2016) уратоснижающую терапию (УСТ) следует предлагать всем пациентам с впервые установленным диагнозом подагры. УСТ показана пациентам с повторными приступами подагрического артрита, тофусами, уратной артропатией и/или почечными конкрементами. Начинать УСТ рекомендуется в ранние сроки после установления диагноза у пациентов молодого возраста (<40 лет), при очень высоком уровне МК крови (>8,0 мг/дл, или 480 мкмоль/л) и/или при наличии коморбидных состояний — поражения почек, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности. Концентрацию МК следует поддерживать на уровне <6 мг/дл (360 мкмоль/л). Более низкий целевой уровень (<5 мг/дл, или 300 мкмоль/л) рекомендуется достигать у пациентов с тяжелыми проявлениями подагры (частыми приступами, тофусами, артропатией) для ускорения растворения уратных отложений.

Уратоснижающие препараты классифицируются на три основные группы по механизму действия. Урикозурические средства действуют как ингибиторы синтеза МК. Из этой группы старой генерации широкое распространение получил пробенецид, а бензбромарон с 2003 года запрещен в большинстве европейских стран в связи с выраженной гепатотоксичностью. Ингибиторы ксантиноксидазы — аллопуринол и фебуксостат рекомендованы EULAR и Американской коллегией ревматологов (ACR) в качестве уратоснижающих препаратов первой линии. Пуриновый аналог аллопуринол значительно дешевле, но ассоциируется с серьезными кожными побочными эффектами. С 2008 года в европейских странах, а с 2009 — в США зарегистрирован фебуксостат — мощный непуриновый селективный ингибитор ксантиноксидазы с альтернативными путями метаболизации (почки и печень), что позволяет применять его даже у пациентов с умеренной почечной недостаточностью. Наконец, в 2011 году на рынках Европы и США появился новый препарат для лечения рефрактерной подагры пеглотиказа — рекомбинантный полиэтиленгликолевый конъюгат фермента уриказы.

В 2014 году на международном совете 78 экспертов в области ревматических заболеваний были сформулированы 10 ключевых вопросов касательно диагностики и лечения подагры (F. Sivera et al., 2014). В их числе был вопрос о том, как объективно сопоставить безопасность, клиническую и экономическую эффективность различных препаратов для УСТ. В двух предыдущих метаанализах были получены данные о преимуществах фебуксостата перед аллопуринолом в отношении частоты достижения целевых значений МК (P. Ye et al., 2013; L.I. Faruque et al., 2013). С этими препаратами проведено наибольшее количество исследований. Но задачу усложняет дефицит прямых сравнительных исследований высокого методологического качества, которые могли бы служить материалом для попарных сравнений с другими препаратами. Выходом из ситуации стало проведение сетевого метаанализа, который позволяет оценить относительные различия в эффективности препаратов при отсутствии рандомизированных исследований с прямыми сравнениями (T. Lumley et al., 2002). Вооружившись этим методом, китайские исследователи впервые проанализировали эффективность и безопасность пяти основных уратоснижающих препаратов и ранжировали их по величине эффектов (Shu Li, Hongxi Yang, Yanan Guo et al., 2016).

Систематический обзор провели в соответствии с критериями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) для метаанализов клинических исследований. В базах данных PubMed, Medline, Embase, ClinicalTrials.gov и библиотеке Кокрановского сотрудничества выполнен поиск публикаций рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) УСТ по 16 января 2016 года. Критерии включения исследований были следующими: 1) взрослые пациенты с гиперурикемией, с или без хронической подагры; 2) УСТ одним из пяти препаратов — аллопуринол, бензбромарон, фебуксостат, пеглотиказа или пробенецид; 3) назначения в группах сравнения — плацебо или другой препарат из пяти перечисленных; 4) критерий (не)эффективности — (не)достижение целевого уровня МК (<6 мг/дл, или 360 мкмоль/л); критерий безопасности — частота развития побочных эффектов.

## Результаты

Авторы идентифицировали 15 РКИ с участием 7246 пациентов, которые включили в сетевой метаанализ. В семи исследованиях сравнивали аллопуринол с разными дозами фебуксостата (M.A. Becker et al., 2005; M.A. Becker et al., 2008; X. Huang et al., 2014; N. Kamatani et al., 2011; N. Kamatani et al., 2011; S. Xu et al., 2015; K.H. Yu et al., 2016), в двух — аллопуринол с бензбромароном (F. Perez-Ruiz et al., 1999; M.K. Reinders et al., 2009), в одном — бензбромарон с пробенецидом (M.K. Reinders et al., 2009). В трех РКИ фебуксостат сравнивали с плацебо (M.A. Becker et al., 2005; N. Kamatani et al., 2011; N. Kamatani et al., 2011). Только одно плацебо-контролируемое исследование проведено с пеглотиказой (J.S. Sundry et al., 2011). Еще одно исследование имело три ветви — с аллопуринолом, фебуксостатом и плацебо (H.R. Schumacher et al., 2008). Длительность терапии варьировала от 4 до 52 нед. Возраст пациентов составлял от 30 лет, мужчины преобладали во всех выборках (более 80%). У всех участников исходная концентрация МК в плазме крови превышала 8,0 мг/дл.

При попарном сравнении препаратов рассчитывались показатели отношения шансов (ОШ) недостижения целевого уровня МК с 95% доверительными интервалами (ДИ), а также развития побочных эффектов. Значения ОШ >1,0 при сравнении эффективности означают преимущество второго препарата над первым. Значения ОШ <1,0 при сравнении безопасности означают меньшую частоту развития побочных эффектов в ходе терапии первым препаратом по сравнению со вторым, и наоборот.

**Эффективность.** Согласно результатам сетевого метаанализа все изучавшиеся препараты показали убедительные преимущества перед плацебо по достижению цели лечения. Во всем диапазоне дозировок, кроме 20 мг/сут, фебуксостат был эффективнее аллопуринола.

Вероятность недостижения целевого уровня МК на терапии аллопуринолом по сравнению с разными дозировками фебуксостата:

- аллопуринол против фебуксостата 40 мг/сут: ОШ 1,52; 95% ДИ 1,15-1,99;
- аллопуринол против фебуксостата 80 мг/сут: ОШ 3,54; 95% ДИ 2,80-4,47;
- аллопуринол против фебуксостата 120 мг/сут: ОШ 5,95; 95% ДИ 4,15-8,52;
- аллопуринол против фебуксостата 240 мг/сут: ОШ 17,41; 95% ДИ 8,22-36,89.

Бензбромарон был эффективнее фебуксостата в дозе 20 мг/сут (ОШ 0,20; 95% ДИ 0,06-0,73), но уступал дозировкам фебуксостата 120 и 240 мг/сут:

- бензбромарон против фебуксостата 120 мг/сут: ОШ 4,37; 95% ДИ 1,47-12,93;
- бензбромарон против фебуксостата 240 мг/сут: ОШ 12,78; 95% ДИ 3,58-45,60.

Остальные попарные сравнения были статистически недостоверными.

**Безопасность.** Частота развития побочных эффектов была ниже на фоне приема фебуксостата в дозе 120 мг/сут по сравнению с аллопуринолом и фебуксостатом в дозе 40 мг/сут:

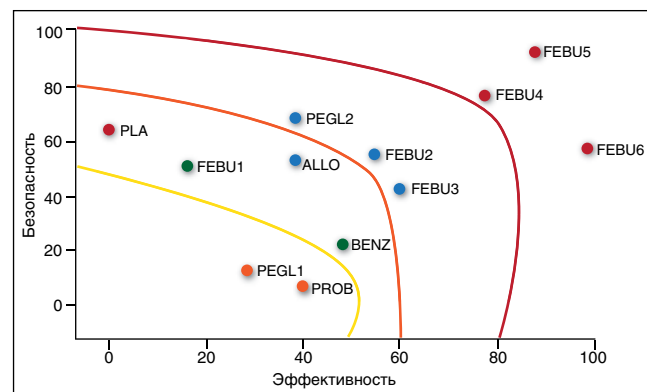
- фебуксостат 120 мг/сут против аллопуринола: ОШ 0,72; 95% ДИ 0,56-0,91;
- фебуксостат 120 мг/сут против фебуксостата 40 мг/сут: ОШ 0,73; 95% ДИ 0,56-0,95.

Пробенецид вызывал побочные эффекты чаще, чем аллопуринол, фебуксостат в дозах 40, 120 и 240 мг/сут и плацебо:

- пробенецид против аллопуринола: ОШ 8,40; 95% ДИ 1,00-70,21;
- пробенецид против фебуксостата 40 мг/сут: ОШ 8,56; 95% ДИ 1,02-72,01;
- пробенецид против фебуксостата 80 мг/сут: ОШ 9,62; 95% ДИ 1,15-80,86;
- пробенецид против фебуксостата 120 мг/сут: ОШ 11,71; 95% ДИ 1,38-99,29;
- плацебо против пробенецида: ОШ 0,11; 95% ДИ 0,01-0,95.

Остальные попарные сравнения были статистически недостоверными.

По результатам метаанализа была построена диаграмма, которая наглядно демонстрирует соотношения эффективности и безопасности сравниваемых препаратов для лечения подагры (рис.). Первое место в рейтинге занял фебуксостат с наиболее выгодными соотношениями эффективности/безопасности для доз 80 и 120 мг/сут. Бензбромарон и пробенецид обладают умеренной эффективностью, но часто вызывают побочные эффекты.



**Рис. Диаграмма сравнительной эффективности и безопасности уратоснижающих препаратов**

Примечания: ALLO — аллопуринол; FEBU1 — фебуксостат 20 мг/сут; FEBU2 — фебуксостат 40 мг/сут; FEBU3 — фебуксостат 60 мг/сут; FEBU4 — фебуксостат 80 мг/сут; FEBU5 — фебуксостат 120 мг/сут; FEBU6 — фебуксостат 240 мг/сут; BENZ — бензбромарон; PROB — пробенецид; PEG1 — пеглотиказа 8 мг каждые 2 нед; PEG2 — пеглотиказа 8 мг каждые 4 нед; PLA — плацебо.

## Выводы

• Фебуксостат превосходит другие уратоснижающие препараты по эффективности и безопасности, особенно в дозе 120 мг 1 р/сут.

• Риски развития побочных эффектов не перевешивают преимущества от применения любого из пяти изучавшихся препаратов, кроме пробенецида.

• Результаты метаанализа поддерживают действующие рекомендации EULAR и ACR относительно выбора фебуксостата и аллопуринола в качестве уратоснижающих препаратов первой линии.

• Требуется дальнейшее изучение пеглотиказы и схожих новых препаратов уриказы, так как доказательной базы недостаточно для определенных выводов.

Источник: [www.nature.com/scientificreports](http://www.nature.com/scientificreports).

DOI: 10.1038/srep33082.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



# 3 M I C T

## КАРДІОЛОГІЯ

## Новая фиксированная комбинация рамиприла и амлодипина в лечении артериальной гипертензии

|                                        |       |
|----------------------------------------|-------|
| В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова ..... | 36-37 |
|----------------------------------------|-------|

## Україна пропонує власний винахід на ринку технологій діагностики артеріальної гіпертензії

|                   |       |
|-------------------|-------|
| О.О. Торбас ..... | 38-40 |
|-------------------|-------|

## Мельдоний в лечении стабильной ишемической болезни сердца

М.Н. Долженко ..... 43

## L-карнитин в лечении острого инфаркта миокарда

-карнитин в лечении острого инфаркта миокарда ..... 44-45

## Сердечно-сосудистые исходы при разной степени снижения артериального давления: новый анализ исследования VALUE .....

**новый анализ исследования VALUE** ..... 49

## Влияние L-карнитина на липидный профиль пациентов с ИБС .....

**пациентов с ИБС** ..... 55

## Призначення НПЗП пацієнтам високого серцево-судинного ризику: який препарат обрати?

|                                    |    |
|------------------------------------|----|
| Г.Ф. Лисенко, О.П. Борткевич ..... | 57 |
|------------------------------------|----|

## Доступность кардиометаболической терапии как фактор успеха в контроле над стенокардией

**как фактор успеха в контроле над стенокардией ..... 60**

## Можливості оптимізації застосування метаболічних кардіопротекторів у хворих на гострий інфаркт міокарда зі стійкою елевацією сегмента ST

О.Б. Яременко, Н.Х. Іорданова, Т.М. Кучмеровська ..... 65-67

## РЕВМАТОЛОГІЯ

## Сравнительная эффективность и безопасность препаратов для лечения подагры и гиперурикемии: результаты первого сетевого метаанализа .....

**результаты первого сетевого метаанализа ..... 6**

## Биологическая терапия анкилозирующего спондилоартрита: украинский опыт

Г.А. Проценко ..... 9

## Ремиссия при ревматоидном артрите: каковы возможности снизить дозу / отменить болезнь-модифицирующие препараты?

|                   |       |
|-------------------|-------|
| Е.А. Гармиш ..... | 32-34 |
|-------------------|-------|

## Экстракт мартинии — мощный ингибитор ЦОГ-2: новое исследование объясняет лечебный эффект при воспалении .....

**эффект при воспалении** ..... 35

## Сучасна імунотерапія в лікуванні ідіопатичних запальних міопатій

Р.И. Яцишин ..... 41

## Проблема боли в ревматологии: эффективные пути решения

|                    |       |
|--------------------|-------|
| Д.Г. Рекалов ..... | 46-47 |
|--------------------|-------|

## Медицинская реабилитация в ревматологии: наши возможности

|                                        |       |
|----------------------------------------|-------|
| С.Х. Тер-Вартаньян, Д.Г. Рекалов ..... | 50-51 |
|----------------------------------------|-------|

## Рациональний вибір НПЗП при больовому синдромі як важливий компонент алгоритму лікування остеоартриту

|                    |        |
|--------------------|--------|
| І.Ю. Головач ..... | 52, 54 |
|--------------------|--------|

## Практичні аспекти диференційної діагностики кристал-індукованих артритів

|                    |       |
|--------------------|-------|
| І.Ю. Головач ..... | 62-64 |
|--------------------|-------|





# КоПлавікс®

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

**Тривала прихильність до подвійної антитромбоцитарної терапії — ключовий фактор зниження ризику атеротромботичних подій<sup>2,3</sup>**

1 таблетка  
раз на добу  
рік<sup>1</sup>

## ЗРУЧНІСТЬ ЛІКУВАННЯ:

зменшення кількості та кратності  
прийому таблеток<sup>4,5</sup>

## ПІДВИЩЕННЯ ПРИХИЛЬНОСТІ

пацієнтів до лікування<sup>4,6</sup>

### Клінічні характеристики<sup>1</sup>

**Показання.** Профілактика істеропротромботичних ускладнень у дорослих, які вже приймали клопідогрель та ацетилсаліцилову кислоту (АСК). Для продовження терапії у випадку гострого коронарного синдрому без підвищеного ризику ТТ (включно зі стабілізацією або інфарктом міокарду без підвищеного ризику Q на ЕКГ), у тому числі з інфарктом, який був проведений (виправлений) на час коронарного коронарного втручання, гострого інфаркту міокарду з підвищеним ступенем ТТ у коронарних судинах, що спричинили коронарне порушення, та в якості профілактики тромбозів.

<sup>1</sup> Інструкція для медичного застосування препарату КОПЛАВІКС®. РП/Н/UA/1580210/02, Німечка POC 3-урівня 16-973 від 11.09.2016. <sup>2</sup> Selvar P, Galla F, Anzellotti P. Vascular Health and Risk Management, 2010; 7: 23-30. <sup>3</sup> Lin S, et al. Clin Drug Investig. 2015; 35(13):842. <sup>4</sup> Devereux P, et al. International Journal of Cardiology 172 (2016) e1-e2. <sup>5</sup> Серйозні інфекції при лікуванні АСК або інфарктом міокарду з високим ризиком, пропонується для медичної та фармацевтичної практики в тому, що рекомендації на спеціалізовані стандарти, інформацію, отриману з медичної практики. <sup>6</sup> Після застосування АСК також необхідно знизити інтенсивність лікування за допомогою застосування препарату.

ТОВ «Sanofi-Aventis Україна» Київ, 91033, вул. Житомирська, 49-50а.  
тел.: +38 (044) 334 32 90, факс: +38 (044) 334 32 01, [www.sanofi.ua](http://www.sanofi.ua)

SANOFI CLO 17.01.2021

**SANOFI**

**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**

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

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

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

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

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

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

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

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

**В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»

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

|                                                                                                                                                                                                                               |                             |                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Медична газета «Здоров'я України».</b><br><b>Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»</b><br>Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович<br>Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя» |                             |                                                                                                                                                             |
| ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР                                                                                                                                                                                                          | <b>Ігор Іванченко</b>       | Свідцтво KB №14877-3848P від 15.01.2009 р.                                                                                                                  |
| ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ                                                                                                                                                                                                           | <b>Людмила Жданова</b>      | Передплатний індекс 37639                                                                                                                                   |
| ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР                                                                                                                                                                                                           | <b>Тетяна Черкасова</b>     | Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.                                                                                  |
| ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР                                                                                                                                                                                                             | <b>Наталія Очеретяна</b>    | За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.                                                            |
| МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР                                                                                                                                                                                                             | <b>Дмитро Молчанов</b>      | Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.                                                                                          |
| ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР/КОРЕКТОР                                                                                                                                                                                                | <b>Анастасія Божко</b>      | Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.                                                     |
| ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР                                                                                                                                                                                                       | <b>Інна Мартиненко</b>      |                                                                                                                                                             |
| ДИЗАЙНЕРИ                                                                                                                                                                                                                     | <b>Юлія Кубай</b>           |                                                                                                                                                             |
|                                                                                                                                                                                                                               | <b>Мирослава Кухаришина</b> | Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів. |
|                                                                                                                                                                                                                               | <b>Ірина Гарнатко</b>       |                                                                                                                                                             |
|                                                                                                                                                                                                                               | <b>Наталія Дехтєр</b>       |                                                                                                                                                             |
| НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ                                                                                                                                                                                                  | <b>Наталія Семенова</b>     | <b>Адреса для листів:</b>                                                                                                                                   |
| ПРОВІДНІ МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ                                                                                                                                                                                                  | <b>Юлія Башкірова</b>       | вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.                                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                               | <b>Інна Головко</b>         | E-mail: <a href="mailto:zu@health-ua.com">zu@health-ua.com</a> ; <a href="http://www.health-ua.com">www.health-ua.com</a>                                   |
| МЕНЕДЖЕРИ                                                                                                                                                                                                                     | <b>Зоя Маймескул</b>        | <b>Контактні телефони:</b>                                                                                                                                  |
|                                                                                                                                                                                                                               | <b>Мирослава Табачук</b>    | Редакція.....521-86-98, 521-86-97                                                                                                                           |
|                                                                                                                                                                                                                               |                             | Відділ маркетингу.....521-86-91, 521-86-86                                                                                                                  |
|                                                                                                                                                                                                                               |                             | Відділ передплати та розповсюдження.....364-40-28                                                                                                           |
| АСИСТЕНТИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ                                                                                                                                                                                                  | <b>Ганна Дребот</b>         |                                                                                                                                                             |
|                                                                                                                                                                                                                               | <b>Леся Іванченко</b>       | Газету віддруковано у типографії «Юнівест-Принт», м. Київ, вул. Дмитрівська, 44-б.                                                                          |
| НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА                                                                                                                                                                                                 | <b>Івалін Крайчев</b>       | Підписано до друку 14.03.2017 р.                                                                                                                            |
| ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР                                                                                                                                                                                                            | <b>Сергій Бадеха</b>        | Замовлення №..... Наклад 15 000 прим.                                                                                                                       |



# Биологическая терапия анкилозирующего спондилоартрита: украинский опыт

По материалам научно-практической конференции «Прогнозирование и предупреждение осложнений течения и фармакотерапии ревматических заболеваний» (20-21 октября 2016 года, г. Киев)

**Анкилозирующий спондилоартрит (АС)** традиционно относится к заболеваниям, которые трудно поддаются лечению и приводят к инвалидности. В последние годы все надежды на улучшение исходов при АС связаны с внедрением биологических препаратов. Старший научный сотрудник отдела некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Галина Александровна Проценко поделилась опытом применения биологической терапии препаратом Энбрел (этанерцепт) у пациентов с АС и недостаточной эффективностью предыдущей базисной терапии.



Г.А. Проценко

Начиная доклад, профессор отметила, что в отечественной ревматологии сохраняется актуальность проблема поздней диагностики спондилоартритов. По данным Института ортопедии и травматологии, от начала заболевания до постановки диагноза АС проходит в среднем от 3 до 7 лет. Периферическая форма АС в виде артритов суставов нижних конечностей развивается у 32-50% пациентов и требует оперативного лечения в 23% случаев. С учетом того, что АС дебютирует, как правило, в молодом возрасте (20-30 лет), задержка диагностики и начала терапии приводит к ранней инвалидизации больных, которые еще могли бы оставаться социально активными.

В то же время раннее применение современных средств базисной терапии способствует не только снижению выраженности симптомов АС, но и улучшению функционирования пораженных структур опорно-двигательного аппарата, что неразрывно

связано с социальными аспектами и качеством жизни больных.

Согласно рекомендациям Европейской противоревматической лиги и Международного общества по изучению АС, первой линией медикаментозной терапии АС являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Биологическая терапия ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) рекомендуется при высокой активности заболевания, сохраняющейся несмотря на предыдущее лечение.

В результате проведения контролируемых клинических исследований и более чем 15 лет практического применения анти-ФНО-препаратов появились данные, которые свидетельствуют о замедлении рентгенологического прогрессирования и улучшении функциональных исходов АС при длительном и непрерывном подавлении иммуновоспалительного процесса.

В ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины накоплен собственный опыт применения биологической терапии у пациентов с различными формами АС. Мы использовали алгоритм последовательного применения средств базисной и биологической терапии АС в зависимости от длительности и активности заболевания. Согласно данному алгоритму у всех больных АС (101 пациент) лечение начиналось с НПВП. Пациентам с активным синовитом или высокой активностью заболевания (индекс BASDAI >4 баллов) кроме НПВП назначали глюкокортикоиды, а при недостаточной эффективности (сохранялся высокий индекс BASDAI) рассматривалась возможность терапии биологическими препаратами.

Этанерцепт был назначен 12 пациентам (11 мужчин и 1 женщина) с неудовлетворительными результатами стандартной базисной терапии и признаками высокой клинико-лабораторной активности заболевания в течение последних 6 мес. У 7 пациентов длительность заболевания составляла до 10 лет, у 5 — более 10 лет. У 7 пациентов диагностировали периферическую, у 5 — центральную форму АС.

Этанерцепт применяли согласно инструкции: подкожно по 25 мг 2 раза в неделю в течение первых 6 мес. При стабилизации состояния пациентов мы использовали индивидуализированный подход к подбору режима поддерживающей терапии, который на сегодня активно обсуждается в научной литературе. Эффективность лечения оценивали по пяти группам критериев: клиническим (индексы BASDAI и BASFI), рентгенологическим (характер изменений в шейном и поясничном отделах позвоночника, сакроилеальных сочленениях), гониометрическим показателям подвижности позвоночника (модифицированный тест Шобера, оценка экскурсии грудной клетки, проба Форестье, ротация в шейном отделе, индекс BASMI), лабораторным маркерам воспаления (скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок), визуализационным (магнитно-резонансная томография позвоночника, сакроилеальных сочленений).

На протяжении курса терапии этанерцептом длительностью 12 мес у всех пациентов наблюдалась положительная

клиническая и рентгенологическая динамика, но наилучшие результаты были получены у пациентов с длительностью заболевания до 10 лет (рис. 1-3). В ходе лечения не было отмечено случаев снижения эффективности биологического препарата на фоне его продолжительного применения. Следует отметить, что в отличие от большинства анти-ФНО-агентов, созданных на основе химерных или гуманизированных моноклональных антител, этанерцепт является полностью человеческим растворимым рецептором к ФНО-α. Это объясняет отсутствие нейтрализующих антител или их незначительное количество, не влияющее на клиническую эффективность препарата, при повторных введениях этанерцепта.

Через 12 мес 11 из 12 пациентов сообщили, что удовлетворены результатом лечения. У всех пациентов терапия этанерцептом способствовала улучшению качества жизни.

## Выводы

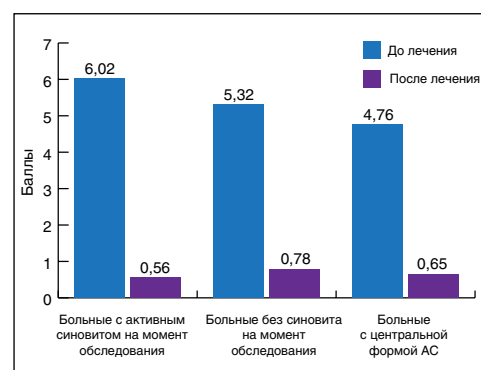
— Применение биологических препаратов, в частности этанерцепта, у больных АС с недостаточной эффективностью предыдущей базисной терапии обеспечивает снижение активности и замедление рентгенологического прогрессирования заболевания.

— Повышение эффективности лечения АС путем включения в схему ингибиторов ФНО предотвращает раннюю инвалидизацию пациентов, а также улучшает качество жизни и возвращает возможность социальной адаптации.

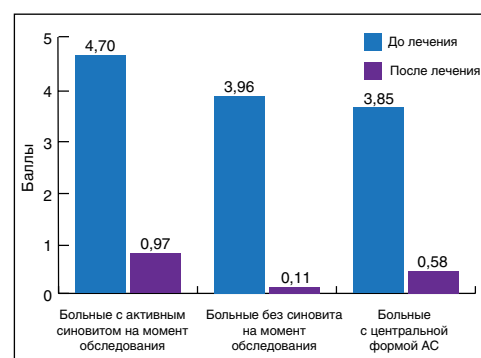
Подготовил **Дмитрий Молчанов**

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

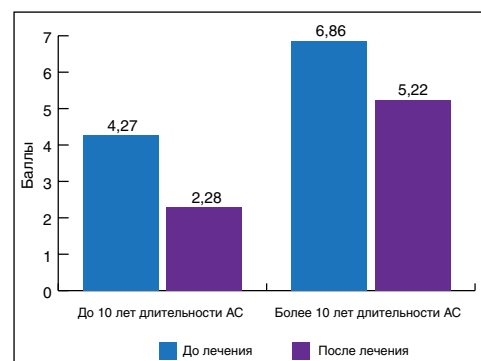
WUKENB0317036



**Рис. 1. Активность заболевания по индексу BASDAI и его динамика в ходе лечения у пациентов с разными формами АС длительностью более 10 лет**



**Рис. 2. Активность заболевания по индексу BASFI и его динамика в ходе лечения у пациентов с разными формами АС длительностью до 10 лет**



**Рис. 3. Сравнение показателей активности по индексу BASMI у пациентов с различной длительностью заболевания через 12 мес медикаментозного и санаторно-курортного лечения**

**ЕНБРЕЛ працює інакше:**  
це сприяє довготривалим перевагам в ефективності при лікуванні Ваших пацієнтів

**ЕНБРЕЛ – розчинний рецептор ФНО –**  
імітує дію природних рецепторів ФНО<sup>1,2</sup>

Немає потреби нарощувати дозу або збільшувати частоту прийому препарату<sup>1,2</sup>

- Розчинний рецептор ФНО
- Зручний спосіб введення

Література: 1. Інструкція до медичного застосування Енбрел. Реєстраційне посвідчення UA/13011/01/01 від 03.07.2013. 2. Scallon R, Cai A, Solowicki N, et al. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. J Pharmacol Exper Ther. 2002;301:418-426.

За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Файзер Ейч.Си.Пи. Корпорейшн» в Україні, 01608, м. Київ, вул. Амосова 12. Тел. (044) 291-60-50

**Енбрел**  
етанерцепт



# Лечение острого коронарного синдрома в реальной практике: наращивая обороты, будьте осторожны на виражах

За последние три десятилетия в подходах к лечению ишемической болезни сердца (ИБС) произошли революционные изменения, связанные с возможностью частичного или полного восстановления кровотока в инфаркт-зависимой артерии. Существенно изменилась и схема медикаментозной терапии: за прошедший период в качестве стандартных подходов лечения острого коронарного синдрома (ОКС) внедрены двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) и высокодозовая статинотерапия. Сочетание инвазивных, хирургических и медикаментозных методов лечения ИБС позволило осуществить настоящий прорыв в этой области, обусловив снижение уровня смертности и улучшение качества жизни пациентов. Однако уровень летальности среди этих больных остается достаточно высоким, поэтому продолжается поиск путей, которые позволили бы дополнительно снизить риски и увеличить продолжительность жизни пациентов с ИБС.



Современным направлениям в усовершенствовании лечения ИБС, а также проблемам, с которыми приходится сталкиваться ученым и практическим врачам на этом пути, была посвящена наша беседа с руководи-

телем отдела инфаркта миокарда и восстановительного лечения ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктором медицинских наук, профессором Валентином Александровичем Шумаковым.

**Обсуждение вопросов лечения ИБС почти всегда начинается с обозначения роли медикаментозной терапии и инвазивных/хирургических методов. Хотелось бы узнать Вашу точку зрения как ученого и практического врача, работающего в клинике, где используются все новейшие методики лечения ИБС, включая инвазивные и медикаментозные.**

— В последние годы дискуссии между инвазивными кардиологами, кардиохирургами и кардиологами-клиницистами утратили безапелляционный характер, ушли в прошлое попытки противопоставления инвазивного/хирургического и консервативного подходов в лечении ИБС. Нет сомнений, что реперфузионные методы лечения ИБС — тромболитическая терапия и вмешательства на коронарных сосудах: ангиопластика, ангиопластика со стентированием и аортокоронарное шунтирование (АКШ) — в свое время сыграли значимую роль в снижении уровня смертности у пациентов с ОКС. На протяжении многих лет эти методы сохраняют свое значение как жизненно важные и лишь технически модифицируются. В клиниках, в которых проводят реваскуляризацию при инфаркте миокарда (ИМ), смертность от данного заболевания существенно ниже по сравнению с таковой в инфарктных отделениях больниц без возможности проведения коронарных вмешательств. Однако в определенный момент расширенное внедрение методов реваскуляризации миокарда в клиническую практику перестало сопровождаться снижением риска смерти. Так, в США с 2003 по 2011 г. количество стентирований коронарных сосудов при ИМ увеличилось почти на 30%, тогда как смертность от ИМ за этот же период не изменилась, оставаясь в среднем на уровне 9% (рис. 1). В то же время смертность от всех форм ИБС в США с 2000 по 2011 г. уменьшилась со 186,5 до 109,2 на 100 тыс. населения, то есть почти в два раза. Данный эффект достигнут в основном за счет активного внедрения методов первичной и вторичной профилактики ИБС.

Известно, что в первичной профилактике ИБС большое значение имеют модификация образа жизни и коррекция факторов риска: ожирения, гиперхолестеринемии, гипергликемии и т.д. Главным же принципом вторичной профилактики данного заболевания является обязательное сочетание немедикаментозных подходов и интенсивной медикаментозной терапии, направленной на подавление всех механизмов тромбообразования. И если говорить

о возможностях дальнейшего снижения уровня смертности среди пациентов с ИБС, то именно на медикаментозные методы вторичной профилактики возлагаются большие надежды. И инвазивные кардиологи, и кардиохирурги сегодня соглашались с тем, что без постоянного приема жизненно важных препаратов — антиагрегантов, статинов, бета-блокаторов, блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) — риск развития осложнений после коронарных вмешательств у пациентов с ИБС остается очень высоким. Установлено, что даже после проведения успешного перкутанного коронарного

вмешательства (ПКВ) риск неблагоприятных событий составляет 10% в первый год и 5% ежегодно в последующие 4 года после процедуры (D. Erlinge, M. Radu, 2015). Эти данные — наглядное подтверждение системности атеросклеротического процесса и необходимости воздействия на состояние всего сосудистого русла, а не на его отдельные участки.

С учетом данных последних исследований роли между реперфузионными методами лечения ИБС и медикаментозными методами вторичной профилактики распределились следующим образом. Коронарные вмешательства,

безусловно, являются жизненно важными методами в лечении ОКС и ИМ при условии своевременного (в рамках терапевтического окна) проведения процедуры. Что касается стабильной ИБС, то существует множество критериев, с помощью которых необходимо оценивать целесообразность выполнения ПКВ или АКШ, и здесь очень важным является сотрудничество кардиохирурга и кардиолога, который ведет пациента. Далеко не у всех больных со стабильной ИБС польза от коронарных вмешательств может превысить риски, а в ряде случаев основным преимуществом является улучшение качества жизни за счет устранения симптомов стенокардии, что, конечно, немаловажно, особенно для пациентов, ведущих активный образ жизни.

Однако при любых формах ИБС важнейшую роль в улучшении прогноза пациента играет медикаментозная терапия независимо от стратегии лечения. В нашем институте летальность больных ИМ в среднем составляет 4%, и это результат совместной командной работы отделений инвазивной кардиологии, реанимации и отделения для пациентов с ИМ.

Степень риска и продолжительность жизни пациента с ИБС зависят от того, в каком объеме и как длительно он будет принимать назначенную комплексную терапию. В связи с этим обеспечению эффективной вторичной профилактики ИБС сегодня уделяется огромное внимание. Работа в этой области ведется в двух направлениях: увеличение интенсивности/сроков лечения после перенесенного события и повышение приверженности больных к длительному приему препаратов.

**Какие вопросы наиболее актуальны сегодня для первого направления — увеличения интенсивности/сроков лечения?**

— Рассмотрим в первую очередь вопрос интенсификации лечения: есть основания думать, что здесь кроется гораздо больше проблем, чем может показаться на первый взгляд. Возможности интенсификации связаны, например, с расширением круга пациентов, подвергающихся вмешательствам на коронарных сосудах, а также с разработкой новых антитромботических средств, что мы и наблюдаем в последние годы. Однако в Украине летальность при ИМ в 2014 г. увеличилась по сравнению с таковой в 2012 г. Можно дискутировать о причинах ситуации, сложившейся в нашей стране именно в этот период, однако подобная тенденция наблюдается и за рубежом. Так, по результатам Британского регистра (UK Registry, 2015), с 2007 по 2013 г. 30-дневная смертность при проведении ПКВ увеличилась с 1,4 до 2,2%. Авторы исследования предполагают, что это произошло вследствие увеличения доли тяжелых больных среди тех, кто подвергается данной процедуре. Помимо этого, изменение медикаментозного сопровождения ПКВ также может приводить не только к положительным, но и отрицательным результатам. Накопленный клинический опыт свидетельствует, что чем более активен антитромботический препарат, тем выше риск развития осложнений, в первую очередь кровотечений. Наиболее частым и значимым отрицательным следствием интенсификации антитромботической терапии, сопровождающей ПКВ, является увеличение частоты кровотечений. При этом колоссальное значение для прогноза имеет локализация (доступный или недоступный регион для остановки кровотечения). Например, по результатам метаанализа Chun Shing Kwok и соавт. (2015), при ретроперитонеальном кровотечении летальность увеличивается в от 2 до 40 раз (в среднем в 7,5 раза); при интрамиокардиальных и перикардиальных кровотечениях — до 7,7 раза (в среднем в 3 раза) (рис. 2, 3).

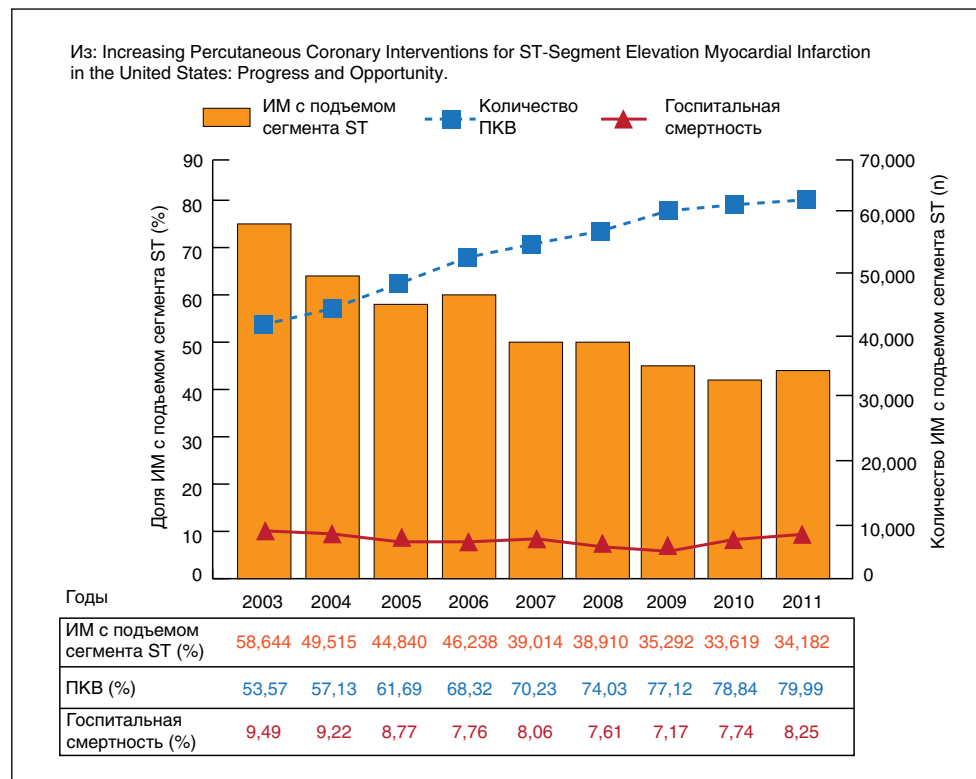


Рис. 1. Динамика количества выполненных ПКВ и показателя госпитальной смертности пациентов с острым ИМ в США за 8 лет

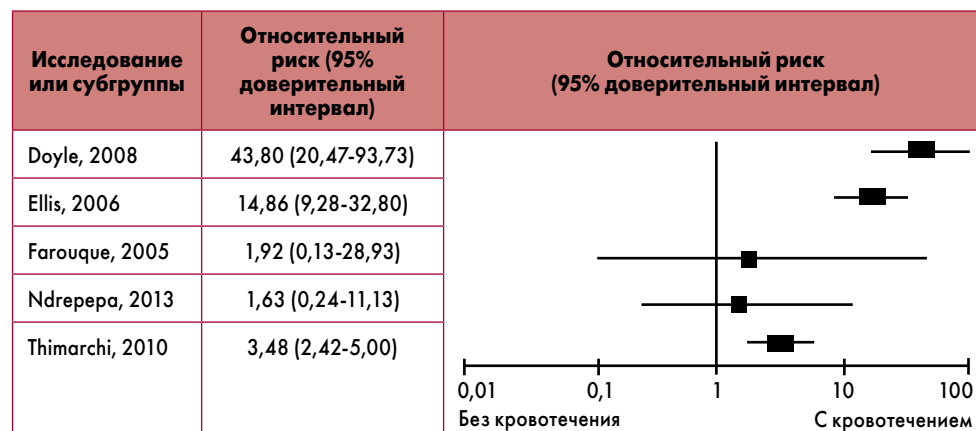


Рис. 2. Риск смерти при ретроперитонеальном кровотечении

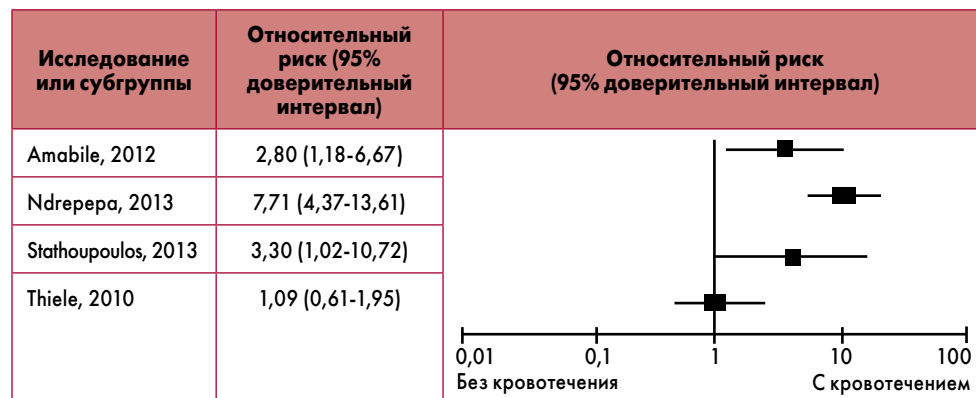


Рис. 3. Риск достижения конечных точек при интрамиокардиальном, перикардиальном кровотечении и сердечной тампонаде



Повышение риска развития кровотечений — проблема, которая заставляет взвешенно оперировать имеющимися фактами и задумываться о том, что лечение пациентов с ИБС, особенно с острыми формами, — это всегда балансирование на очень тонкой грани между пользой и риском.

#### Какие изменения в медикаментозном сопровождении ПКВ произошли за последние годы?

— Если проанализировать обновленные руководства — европейские и украинские — по ведению пациентов с ОКС, подвергающихся ПКВ, то становится очевидным, что за последние 3 года изменения произошли только в одном пункте — в разделе «Пероральная антитромбоцитарная терапия», куда были включены новые ингибиторы P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тикагрелор и прасугрель. Клопидогрель рекомендован к назначению при ПКВ в случае недоступности тикагрелора и прасугреля или при наличии к ним противопоказаний.

В украинских клиниках с возможностью проведения ПКВ в последнее время стали использовать тикагрелор, который обладает высокой антиагрегантной активностью и обеспечивает быстрое наступление эффекта. Однако применение данного препарата сопряжено с большим риском развития фатальных внутричерепных кровоизлияний по сравнению с клопидогрелем (исследование PLATO). В целом, по результатам двух клинических исследований сравнения тикагрелора и клопидогреля при весьма спорном преимуществе первого препарата по влиянию на конечные точки (имеется много вопросов по дизайну и регистрации результатов в этих исследованиях), отмечено увеличение частоты кровотечений (хотя и недостоверное) на фоне его применения. Согласно данным Управления по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) для тикагрелора характерен более высокий риск возникновения кровоточивости, гематом, одышки, подкожных кровоизлияний и экхимозов, связанных с ПКВ кровотечений, диспепсических явлений, головокружений. И тикагрелор, и прасугрель противопоказаны пациентам с геморрагическим инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе, а также лицам старше 75 лет.

Отмечу, что в исследованиях с использованием ДАТ, включавшей ацетилсалициловую кислоту (АСК) и клопидогрель, у пациентов, подвергающихся ПКВ, наблюдалось незначительное и недостоверное увеличение количества кровотечений (CREDO), а риск развития фатальных кровотечений и геморрагического инсульта не увеличивался (исследование CURRENT-OASIS-7). Тем не менее в европейские и американские руководства одновременно с рекомендациями по использованию ДАТ с АСК и клопидогрелем были внесены и рекомендации по оценке риска развития кровотечений, основанные на результатах крупнейшего регистра CRUSADE. В этих же рекомендациях указывалось на то, что интенсивность антитромботической терапии должна соотноситься с результатами оценки риска развития кровотечений. Появление новых ингибиторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов — повод для еще большей настороженности в отношении кровотечений и более тщательной оценки рисков. Тем более возникает ощущение, что реальная клиническая практика подтверждает опасения по поводу более высокого риска развития угрожающих кровотечений на фоне применения тикагрелора.

#### Какие данные реальной практики заставляют задуматься о том, что интенсификация антитромбоцитарной терапии может быть сопряжена с гораздо большими рисками, чем мы представляли изначально?

— В нашем институте на протяжении 2015 г. неожиданно увеличилось число случаев

фатальных интрамиокардиальных кровоизлияний: из всех умерших больных ОКС после проведения ПКВ в 41% случаев на секции обнаружено массивное интрамиокардиальное кровоизлияние, у части — с расслоением миокарда и прорывом в перикард (рис. 4).

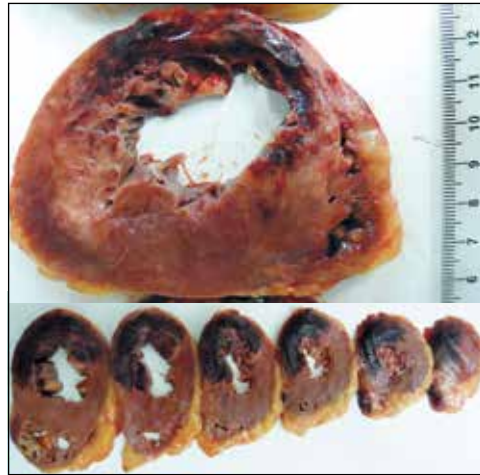


Рис. 4. Макропрепарат сердца с массивным интрамиокардиальным кровоизлиянием

Еще 10-15 лет назад так называемый геморрагический инфаркт мы наблюдали не чаще одного раза в 1-2 года, и это заставляет задуматься над возможными причинами увеличения частоты развития данного осложнения.

В июне 2016 г. на ежегодной конференции Украинской ассоциации неотложной кардиологии я обнародовал эти данные и в ходе анонимного интерактивного голосования задал несколько вопросов собравшимся коллегам-кардиологам. Вопросы были следующими:

1. Заметили ли вы возросшую частоту кровотечений любой локализации у пролеченных пациентов с ОКС, подвергающихся ПКВ, на протяжении последних 1-2 лет? В 60% случаев ответы были положительными (рис. 5).

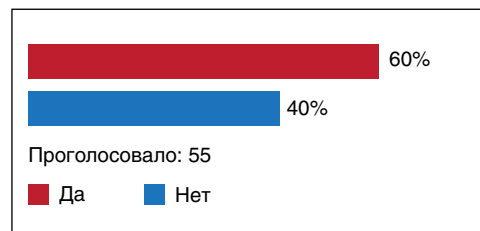


Рис. 5. Результат интерактивного голосования

2. С какими факторами, на ваш взгляд, связано это явление: с изменением технологии проведения ПКВ, изменением медикаментозного сопровождения процедуры, изменением качества стентов? 72% врачей связали увеличение частоты развития кровотечений с изменением медикаментозного сопровождения ПКВ (рис. 6).

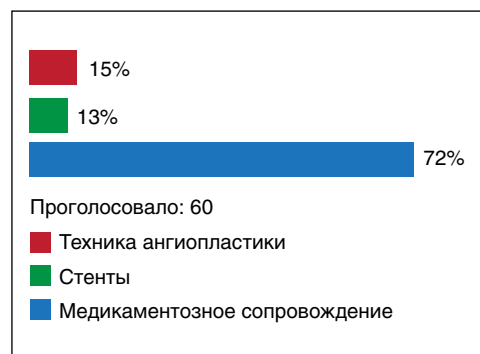


Рис. 6. Результат интерактивного голосования

Как я уже говорил, изменение в медикаментозном сопровождении ПКВ за последние 3 года было только одно — включение новых ингибиторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов в рекомендации по антитромбоцитарной терапии. Окончательные выводы делать рано, и, надеюсь, в этом нам помогут результаты обсервационного исследования ROBOT (Великобритания), в котором проводится ретроспективный анализ частоты кровотечений на фоне применения тикагрелора и клопидогреля на протяжении 12 мес у 5 тыс. пациентов с ОКС в реальной практике. Организация такого исследования — результат осознания того, что популяция пациентов с ОКС в реальности имеет гораздо более высокий риск развития кровотечений по сравнению с таковой в исследовании

PLATO с тикагрелором: для первой характерна большая доля лиц пожилого возраста, женщин и пациентов, перенесших инсульты или транзиторные ишемические атаки. Но уже сегодня очевидно, что добиться дальнейшего снижения уровня смертности при ОКС возможно только при условии разумного использования современных интенсивных методов лечения и тщательного отбора пациентов.

#### Помимо интенсификации терапии, одним из наиболее обсуждаемых моментов является возможность продления ДАТ у пациентов, перенесших ОКС. Получен ли ответ на вопрос, кому и на какой срок продлевать ДАТ?

— В современных руководствах рекомендовано применение ДАТ в течение 12 мес (по данным исследований, в которых использовали АСК и клопидогрель). С тех пор было проведено несколько клинических исследований с различной длительностью ДАТ у пациентов с ОКС — от 3 мес до 4 лет. Результаты наиболее масштабного исследования — DAPT были опубликованы в конце 2014 г. В этом исследовании оценивали уровень смертности у 10 тыс. пациентов с различными формами ИБС, перенесших стентирование коронарных артерий, при использовании ДАТ на протяжении 12 и 30 мес. Полученные результаты свидетельствуют о преимуществе более длительной антитромбоцитарной терапии в профилактике тромбозов стентов (снижение риска на 71%) и повторных ИМ (снижение на 53%), инсультов. Достоверно снизилась также частота развития комбинированной конечной точки — смерть/ИМ/инсульт (рис. 7); на границе достоверности — уменьшение риска всех случаев смерти. Авторы исследования отметили, что у пациентов с ПКВ и перенесенным ИМ продленная ДАТ (>12 мес) предупреждает развитие повторных событий; геморрагический риск при этом увеличивается, однако без увеличения риска фатальных кровотечений (L. Mauri, G. Montalescot, S. James, N. Danchin, 2014).

Установлено также, что через 30 мес после прекращения приема второго компонента ДАТ — тиаенопиридина (65% пациентов принимали клопидогрель, 35% — прасугрель) частота развития осложнений у пациентов, перенесших стентирование, возрастает. При более тщательном анализе данных было показано, что в определенных группах больных (например, при высоком тромботическом и низком геморрагическом рисках) эффекты продленной ДАТ более выражены, в связи с чем был предложен метод, позволяющий определить целесообразность длительной (>12 мес) ДАТ у конкретного больного, — шкала DAPT Score (детально и онлайн-калькулятор на сайте [www.daptstudy.org](http://www.daptstudy.org)) (рис. 8). В марте 2016 г. этот калькулятор официально принят экспертами ряда американских ассоциаций, в том числе Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и др.

В настоящее время концепция продленной ДАТ у пациентов с очень высоким тромботическим риском продолжает развиваться, и в новых исследованиях уже ставится вопрос о целесообразности продолжения приема ДАТ после 30 мес лечения. Безусловно, этот вопрос должен решаться с учетом результатов тщательной оценки ишемического и геморрагического рисков, но во многих случаях польза от продления антитромбоцитарной терапии значительно превышает риск возникновения осложнений.

#### К сожалению, в реальной практике чрезвычайно трудно обеспечить приверженность пациентов к приему лекарств даже на протяжении первых 12 мес после развития ОКС. Еще сложнее будет убедить их продолжать лечение по истечении этого срока...

— Низкая приверженность больных к длительной терапии — проблема, которая стоит перед каждым специалистом. И даже

пациентам, перенесшим ОКС и уже находившимся на грани жизни и смерти, свойственно недооценивать рекомендации врачей. Поэтому задача кардиологов, терапевтов и семейных врачей, которые продолжают ведение таких пациентов после выписки из стационара, — обеспечить жесткий контроль над ними в течение первого года после назначения терапии. Кроме того, врач должен (и это отражено в протоколах лечения!) предоставить необходимую информацию о целях и длительности терапии, о возможных побочных эффектах препаратов при выписке рецепта. И, конечно, важным является соблюдение согласованности в рекомендациях врачей, вовлеченных в лечение больного.

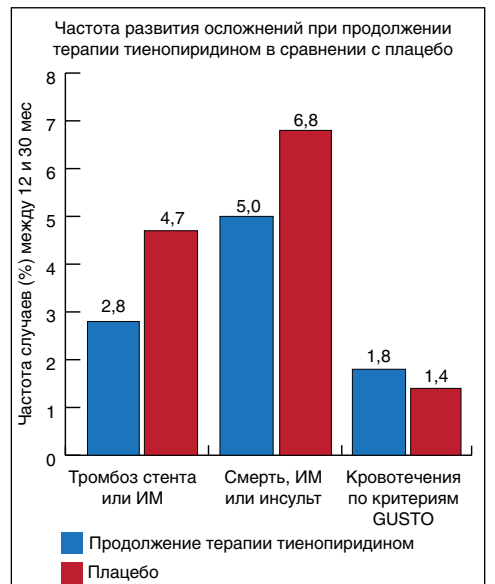


Рис. 7. Результаты наблюдения в исследовании DAPT за пациентами высокого риска по шкале DAPT Score

Хотелось бы также призвать специалистов первичного звена не усложнять режим лекарственной терапии пациентов с ИБС, назначая препараты, которые не включены в протоколы ведения этих больных (метаболические средства и пр.). Врачу следует сосредоточить свое

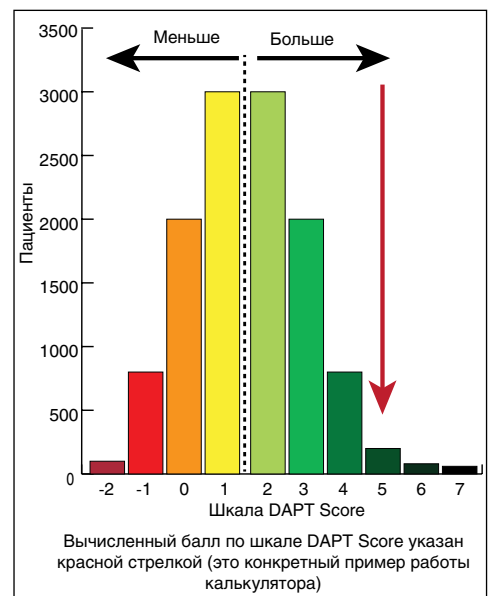


Рис. 8. Распределение пациентов с разными оценками риска в исследовании DAPT

внимание на средствах первой линии терапии, влияющих на прогноз и продолжительность жизни пациентов (антиагреганты, статины, бета-блокаторы, блокаторы PAC), и стремиться упростить схему лечения путем назначения фиксированных комбинаций. Современные фармакологические технологии предоставляют нам такие возможности. Например, при проведении вторичной профилактики ИБС целесообразно назначать фиксированную комбинацию АСК и клопидогреля во избежание самостоятельной отмены одного из компонентов ДАТ. Двойная фиксированная комбинация антитромбоцитарных препаратов для однократного приема в течение суток — это уже минус одна таблетка, а значит, снижение риска ошибок пациентов при приеме препаратов и повышение доверия к врачу.

Подготовила Наталья Очеретяная



# Кардиологический пациент перед хирургическим вмешательством: коррекция терапии и профилактика осложнений

17 ноября 2016 г. в преддверии традиционной конференции «Дни аритмологии в Киеве», которую ежегодно проводит Ассоциация аритмологов Украины, на базе киевского Института сердца состоялся мультидисциплинарный симпозиум «Медикаментозное сопровождение и осложнения кардиохирургических вмешательств». Кардиохирурги, кардиологи, анестезиологи и терапевты приняли участие в обсуждении различных аспектов предоперационной подготовки и профилактики осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.



Генеральный директор ГУ «Институт сердца МЗ Украины», член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Борис Михайлович Тодуров во вступительной лекции охарактеризовал достижения и проблемы украинской кардиохирургии, а также поделился опытом внедрения перспективных технологий лечения в клинике Института сердца.



Кардиохирургические центры Украины еще очень далеки от показателей европейских стран по охвату населения необходимыми видами вмешательств, в частности при такой социально значимой патологии, как ишемическая болезнь сердца (ИБС). При потребности 200 тыс. коронарографий в год реально выполняется около 29 тыс. процедур, операций на сердце — 140 и 24 тыс. соответственно. Региональную представленность центров кардиохирургической помощи лектор охарактеризовал как «вынужденную централизацию»: три мощнейших клиники находятся в г. Киеве, в то время как на больших территориях страны население вообще не имеет доступа к центрам кардиохирургии в радиусе 90 км, что делает невозможной доставку в течение 2 ч для проведения экстренной реваскуляризации при остром инфаркте миокарда (ОИМ).

Вместе с тем крупные центры демонстрируют высокие показатели выживаемости и реабилитации пациентов после хирургического лечения ИБС. В Институте сердца выполняется около трети всех операций аортокоронарного шунтирования (1235 за 2015 г.) и практически каждое пятое стентирование коронарных артерий в стране (1693 вмешательства за 2015 г.). С 2014 г. действует программа «Стоп инфаркт», по которой клиника дежурит в режиме 24 ч в сутки 7 дней в неделю, принимая больных с ОИМ для проведения ургентной коронарографии и стентирования или аортокоронарного шунтирования. Госпитальную летальность при ОИМ удалось снизить до 4,2% за счет спасения пациентов с кардиогенным шоком и поражениями коронарных артерий сложных локализаций, что стало возможным благодаря внедрению методов временной поддержки кровообращения — экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) и внутриаортальной баллонной контрапульсации.

Из достижений последних лет профессор Б.М. Тодуров отметил освоение специалистами Института сердца прогрессивных методик операций на крупных сосудах и клапанах сердца: эндоваскулярного протезирования дуги аорты с брахиоцефальными сосудами и брюшного отдела аорты при больших аневризмах, операции Дэвида (протезирование восходящей аорты без замены клапана) и операции Озаки (формирование аортального клапана из аутоперикарда), а также первые успешные имплантации механических устройств поддержки желудочков

сердца, выполненные в 2016 г. Следует также упомянуть о разработке материалов и устройств для нужд кардиохирургии украинского производства, которые, возможно, станут заменой дорогостоящих импортных аналогов. Это опорные кольца для пластики клапанов сердца, кава-фильтры для профилактики венозной тромбоэмболии.

Заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии НМАПО им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Олег Анатольевич Лоскутов осветил вопросы профилактики кардиальных осложнений в общей хирургии. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы составляют до 42% от всех периоперационных осложнений. Например, у пациента, который перенес ИМ за 3 мес до операции, риск получить повторный интраоперационный ИМ достигает 30%, по данным статистики общей анестезиологической практики.



Безусловно, риск осложнений определяется объемом хирургического вмешательства, величиной кровопотери, длительностью и видом анестезии. Однако европейские рекомендации по предоперационной подготовке кардиологических больных (ESC/ESA, Eur. Heart. J. 2014; 35: 2383-2431) исходят из того, что пациент-специфические факторы более значимы для оценки риска и возможности выполнения вмешательства, чем вид операции. Разработан четкий алгоритм принятия решений, основанный на данных анамнеза и клинических признаках сердечно-сосудистой патологии (рис.).

Большие клинические признаки, при наличии которых оперативное вмешательство однозначно противопоказано до стабилизации состояния больного, — это острый или свежий (от 7 до 30 дней) ИМ, нестабильная или тяжелая стенокардия, декомпенсированная сердечная недостаточность (СН), угрожающие аритмии и тяжелая клапанная патология.

К средним клиническим признакам относятся легкая стенокардия (II класс по канадской классификации), ИМ в анамнезе или патологический зубец Q на электрокардиограмме, компенсированная СН, инсулин-зависимый сахарный диабет, почечная недостаточность

(креатинин  $\geq 2$  мг/дл). При наличии признаков этой группы следует перейти к шагу 6 — определению функциональных возможностей пациента (толерантности к нагрузкам) согласно методике метаболических эквивалентов (МЭ). При оценке  $<4$  МЭ в сочетании со средними клиническими признаками рекомендуется отсрочка операции до стабилизации состояния пациента оптимальной медикаментозной терапией. При оценке  $>4$  МЭ (полное самообслуживание, возможность выполнять легкую работу по дому и подняться по лестнице на 1 этаж) пациента можно оперировать, если хирургический риск операции средний или низкий. Если же планируемая операция относится к категории высокого хирургического риска, то для уточнения степени сердечно-сосудистого риска и принятия дальнейших решений показано нагрузочное тестирование, по результатам которого также может быть рассмотрена необходимость выполнения коронарографии.

Авторы европейских рекомендаций вместе с тем отмечают, что применение инвазивного метода может вызвать ненужную и непредсказуемую задержку выполнения уже запланированной операции, к тому же коронарография сама по себе может вызвать осложнения, которые дополняют периоперационный риск. Поэтому диагностические тесты должны назначаться только в том случае, если полученные с их помощью результаты повлияют на тактику периоперационного ведения пациента. Показания класса I (настоятельно рекомендуется) для проведения коронарографии при подготовке к плановой операции следующие:

- стенокардия, стойкая к лекарственной терапии;
- нестабильная стенокардия при планировании операции средней или высокой степени хирургического риска;
- сомнительные результаты неинвазивных тестов при высокой степени хирургического риска.

Комментируя набор обязательных предоперационных лабораторных анализов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, лектор обратил внимание на то, что анемия (гемоглобин  $<110$  г/л, эритроциты  $<2,5 \times 10^{12}/л$ ) ограничивает доставку кислорода к миокарду в условиях гипоперфузии и поэтому требует обязательной коррекции перед вмешательством. Также перед плановой операцией следует убедиться в том, что содержание тромбоцитов в крови составляет не менее  $150 \times 10^9/л$ . Диуретическая терапия, например, у пациентов с СН, существенно влияет на электролитный состав крови. Согласно американским стандартам подготовки пациента анестезиолог не может начинать вводный наркоз при уровне сывороточного калия  $<4$  ммоль/л. Низкое содержание калия может иметь фатальные последствия из-за высокого риска жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма.

Успех операции во многом зависит от совместного планирования сопровождающей терапии хирургом, анестезиологом и лечащим

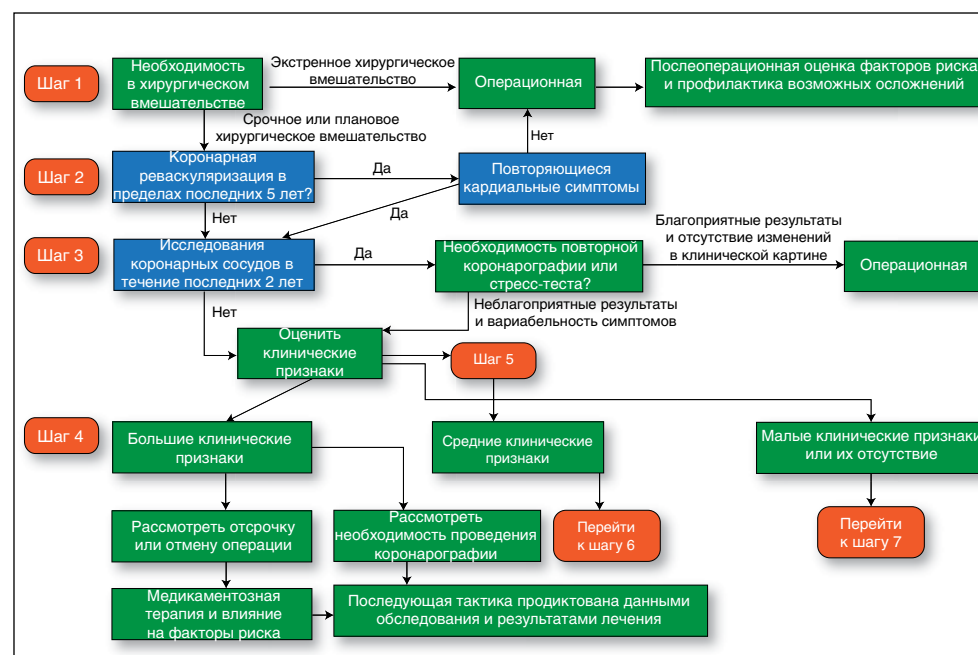


Рис. Алгоритм предоперационного обследования пациентов с диагностированными или подозреваемыми сердечно-сосудистыми заболеваниями

| Таблица. Коррекция антикоагулянтной и антиагрегантной терапии перед плановой операцией |                                                                                                              |                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ацетилсалициловая кислота                                                              | Повышает риск кровотечений и не влияет на риск тромботических осложнений                                     | В большинстве случаев рекомендуется отменить перед операцией                                        |
| Клопидогрель, тиклопидин                                                               | Значительно повышают риск кровотечений                                                                       | Отменить за 5-7 дней до операции                                                                    |
| Нефракционированный гепарин (НФГ)                                                      | Не оказывает существенного влияния на риск кровотечений, если введение остановлено незадолго до разреза кожи | Можно продолжать введение за 1-2 ч до начала операции                                               |
| Низкомолекулярные гепарины                                                             | Повышают риск кровотечений в течение 12-24 ч после введения дозы                                             | Отменить за 18-24 ч до операции, перейти на НФГ за 12 ч до операции                                 |
| Варфарин                                                                               | Повышает риск кровотечений                                                                                   | Отменить за 5-7 дней до операции, заменив на НФГ. Продолжение приема — через 1-2 дня после операции |



врачом, который ведет пациента. Первое и обязательное условие безопасного гемостаза — это своевременная отмена антикоагулянтов и антиагрегантов перед операцией (табл.).

Рекомендации по новым оральным антикоагулянтам (дабигатран, ривароксабан, апиксабан):

- при операциях без значимого риска кровотечений (офтальмологические, поверхностные, дерматологические) отменить за 18–24 ч, продолжить прием через 6 ч;
- при минимальном риске кровотечений (биопсии, грыжесечение) отменить за 24 ч или раньше, продолжить прием через 24 ч;
- при высоком риске кровотечений (операции в брюшной полости, грудной клетке, нейрохирургия) отменить за 48 ч или раньше, продолжить прием через 48–72 ч при условии стабильного гемостаза.

О значении артериальной гипертензии (АГ) как фактора операционного риска и принципах периоперационной коррекции антигипертензивной терапии более подробно рассказала **руководитель отдела гипертонической болезни ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Евгения Петровна Свищенко.**



АГ не относится к большим факторам операционного риска, но повышает вероятность осложнений или смерти после операции на 35% по сравнению с нормотензивными пациентами. Особенно плохой прогноз у пациентов с высоким пульсовым давлением; это, как правило, лица пожилого возраста с атеросклерозом и повышенной жесткостью сосудов. Последствия неконтролируемой АГ можно условно разделить на две группы: обусловленные операцией (кровотечение, расхождение швов, расслоение аорты) и обусловленные поражением органов-мишеней (ИМ, инсульт, почечная недостаточность, острая СН).

У всех пациентов с АГ при планировании операции обязательно следует оценить уровень креатинина в сыворотке крови и скорость клубочковой фильтрации (СКФ), так как скрытое поражение почек в виде микроальбуминурии или снижения СКФ <60 мл/мин согласно данным исследований обнаруживается у 42% больных, а почечная недостаточность входит в число больших факторов операционного риска. Также целесообразно выполнить электро- и эхокардиографическое исследование для оценки степени дисфункции левого желудочка.

АГ 1 и 2 степени (артериальное давление (АД) <180/110 мм рт. ст.) не является поводом для отсрочки оперативного вмешательства. Только при АГ 3 степени операцию по возможности следует отложить для оптимизации терапии и снижения АД.

Что касается лечения АГ в предоперационном периоде, то нет доказательств преимуществ одних антигипертензивных препаратов перед другими. Долгое время бета-адреноблокаторы (БАБ) считались обязательным компонентом предоперационной подготовки пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Эти рекомендации основывались на результатах нескольких исследований, которые продемонстрировали снижение послеоперационной смертности в результате назначения БАБ. Но в исследовании POISE при приеме метопролола (100 мг до и 100 мг после операции) смертность увеличилась на 33%, а частота инсультов — в 2 раза. Поэтому вопрос пользы или вреда БАБ на сегодняшний день остается

открытым. Европейские рекомендации (ESC/ESA, 2014) сформулированы так:

- продолжать прием, если БАБ был назначен ранее для лечения АГ, ИБС, аритмии или СН;
- можно рассмотреть начало приема БАБ перед операцией у пациентов с АГ, ИБС, СН, но начинать не менее чем за 24 ч до операции, лучше за 7–30 дней с постепенной титрацией дозы;
- не начинать лечение БАБ в день операции;
- не начинать лечение БАБ перед операцией низкого хирургического риска.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) вызывают гипотензию во время анестезии. Согласно европейским рекомендациям (ESC/ESA, 2014) у пациентов с АГ следует временно отменить ингибиторы АПФ за 24 ч до операции и возобновлять прием как можно раньше после вмешательства, но при условии стабильного АД и нормоволемии. Исследование VISION (2016) подтвердило, что отмена ингибиторов АПФ или БРА за сутки до операции уменьшает риск смерти и сердечно-сосудистых осложнений на 18%, а риск гипотензии — на 20%. У пациентов с СН, которые постоянно принимают ингибиторы АПФ, следует рассмотреть возможность продолжения терапии перед операцией под контролем гемодинамики. Начинать терапию ингибиторами АПФ или БРА у пациентов с СН следует не ранее чем за неделю до плановой операции.

Не рекомендуется назначать диуретики перед операцией. Больные, которые не переносят БАБ, могут продолжать прием недигидропиридиновых препаратов; при необходимости их прием можно инициировать перед операцией.

Прием диуретиков для лечения СН можно продолжать до дня операции, но не принимать в день операции, так как гиповолемия затрудняет работу анестезиолога. Электролитные нарушения (гипокалиемию, гипомagneмию) следует устранить до операции.

Если пациент принимает статины, не следует прерывать лечение перед операцией. Перед плановой операцией на сосудах рекомендуется назначить статины, если пациент их еще не принимал, но не менее чем за 2 нед. Убедительно доказано, что статины уменьшают риск развития ИМ, инсультов и снижают смертность в послеоперационном периоде, вероятно, за счет стабилизации атеросклеротических бляшек.

Как правило, чтобы добиться быстрой стабилизации АД, особенно при исходно высоких значениях, приходится сразу назначать комбинированную антигипертензивную терапию. Фиксированные комбинации повышают приверженность, помогают быстрее достигать целевых уровней АД и удерживать их длительное время. В Украине появилась первая трехкомпонентная фиксированная комбинация отечественного производства — препарат Тиара Трио (Фармацевтична фірма «Дарниця»), который содержит в одной таблетке 160 мг валсартана, 5 или 10 мг амлодипина и 12,5 мг гидрохлортиазида. Сочетание БРА, антагониста кальция и диуретика признано лучшей комбинацией для нормализации АД при исходных цифрах 180/110 мм рт. ст. и выше. В сравнении с импортными аналогами Тиара Трио значительно доступнее по цене для украинских пациентов.

Эффективность препарата изучалась в предрегистрационном многоцентровом исследовании, проведенном по поручению Фармкомитета МЗ Украины. В рамках исследования за 28 дней было достигнуто снижение среднесуточного систолического АД на 15 мм рт. ст., диастолического —

на 13 мм рт. ст. согласно данным амбулаторного мониторингирования. Важно отметить, что лечение препаратом Тиара Трио обеспечивало нормализацию суточного профиля АД, включая значимое снижение показателей в ночное время, в том числе у пациентов, которые исходно оценивались как нон-дипперы. Также очень важно, что было достигнуто снижение вариабельности АД. Среди всех параметров, определяемых при суточном мониторингировании, вариабельность АД в наибольшей степени влияет на прогноз пациентов. Высокая вариабельность АД связана с повышением риска развития мозговых инсультов в 5–6 раз (P.M. Rothwell, 2010). Специальные исследования показали, что на вариабельность АД практически не влияет монотерапия такими препаратами, как БАБ, ингибиторы АПФ и БРА; в то же время диуретики и антагонисты кальция, в частности амлодипин, существенно снижают этот показатель (T.R. Smith, 2013). Вероятно, за счет наличия в составе амлодипина и гидрохлортиазида препарат Тиара Трио продемонстрировал выраженное положительное влияние на вариабельность АД в нашем исследовании. Таким образом, препарат Тиара Трио успешно подтвердил высокую антигипертензивную эффективность и рекомендован для применения в Украине.

**Заведующий кафедрой пропедевтики внутренней медицины Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор Юрий Михайлович Мостовой** осветил вопросы выбора антибактериальных препаратов для лечения инфекционных осложнений в кардиологии и кардиохирургии.



Одно из наиболее частых показаний к антибиотикотерапии — это госпитальная пневмония у пациентов, длительно находящихся на постельном режиме в связи с декомпенсированным заболеванием или в послеоперационном периоде. Согласно украинскому клиническому протоколу (Приказ МЗ Украины № 128 от 19.03.2007) стартовая эмпирическая терапия ранней пневмонии с факторами риска наличия полирезистентных штаммов возбудителей должна включать цефалоспорины с антисинегнойной активностью (цефтриаксон) или защищенный аминопенициллин (амоксиклав/клавуланат, ампициллин/сульбактам) в комбинации с фторхинолоном III–IV поколения (левофлоксацин, моксифлоксацин). Наиболее распространенная схема с хорошо изученной эффективностью и безопасностью — амоксициллин/клавуланат + левофлоксацин.

При инфекционном эндокардите на интактных клапанах или через 12 ч и более после протезирования рекомендуется начинать терапию с комбинации антистафилококковых антибиотиков — ампициллина и оксациллина. Альтернативная комбинация — ванкомицин + гентамицин. При инфекционном эндокардите протезированных клапанов, который развивается позже чем через 12 ч после операции, или у больных с нозокомиальной инфекцией рекомендуется тройная терапия ванкомицин + гентамицин + рифампицин (Рекомендации ESC по лечению инфекционного эндокардита, 2015; Приказ МЗ Украины № 436 от 03.07.2006).

Для лечения гнойного перикардита рекомендуется комбинация ванкомицин + цiproфлоксацин. Альтернативная комбинация — ванкомицин + цефепим. Обязательным является дренирование полости перикарда (Рекомендации ESC по лечению заболеваний перикарда, 2015).

Для профилактики инфекционных осложнений при кардиохирургических вмешательствах рекомендуются три антибиотика — цефазолин, цефуроксим или ванкомицин. В мире самым назначаемым является цефуроксим (1,5 г внутривенно однократно или каждые 12 ч до суммарной дозы 6 г). Его спектр антимикробной активности против грамотрицательных и грамположительных возбудителей более сбалансированный, чем у популярного в Украине цефтриаксона.

Кардиологам и терапевтам важно помнить о некоторых нежелательных взаимодействиях антибиотиков с кардиологическими препаратами. Так, антагонисты кальция в комбинации с макролидами могут вызывать гипотензию. Одновременное лечение цефалоспорины II–III поколений повышает риск геморрагических осложнений антикоагулянтной и антиагрегантной терапии. Поэтому, если у пациента с показаниями к приему варфарина или клопидогреля (например, после стентирования) возникает пневмония или отит, лучше назначить альтернативные препараты — защищенные аминопенициллины или левофлоксацин. Также цефалоспорины повышают риск нефротоксичности аминогликозидов, петлевых диуретиков и нестероидных противовоспалительных препаратов.

Респираторные фторхинолоны и макролиды могут удлинять интервал QT и вызывать желудочковую пируэт-тахикардию — редкое, но опасное осложнение, поэтому применение этих антибиотиков у пациентов с нарушениями ритма нежелательно. Из фторхинолонов самым безопасным является моксифлоксацин, а самым сильным проаритмогенным потенциалом обладает цiproфлоксацин.

**Заведующий кафедрой анестезиологии, интенсивной терапии с последипломной подготовкой Одесского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Олег Александрович Тарабрин** продемонстрировал возможности низко-



частотной пьезоэлектрической тромбоэластографии (НПТГ) в диагностике состояний, связанных с риском тромботических осложнений. На сегодняшний день это золотой стандарт определения гемостатического потенциала в образце цельной крови, который оценивает кинетику тромбообразования в реальном масштабе времени. Результаты тромбоэластографии помогают оперативно контролировать действие антикоагулянтов и антиагрегантов у постели больного и выбирать оптимальную стратегию терапии. Полное исследование занимает 90–95 мин, но в некоторых ситуациях достаточно 20 минут для принятия решений о коррекции терапии. При НПТГ измеряется более 20 показателей, среди которых интенсивность контактной коагуляции (дает представление о тромбоцитарном звене гемостаза), константа тромбиновой активности (характеризует скорость нарастания тромбинообразования, интенсивность протеолитического этапа образования сгустка), интенсивность полимеризации сгустка, время образования поперечно сшитого фибрина, интенсивность ретракции и лизиса сгустка. Лектор продемонстрировал на клинических примерах, как НПТГ помогает индивидуализировать антикоагулянтную и антиагрегантную терапию в сложных случаях.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



# ЖИТТЯ ТРИВАЄ

СПІРОНОЛАКТОН  
САНДОЗ  
РАМІ САНДОЗ®  
НЕБІВОЛОЛ  
САНДОЗ®



70 - РОКИ



2017 РІК

## КОМПАНІЯ «САНДОЗ»

СВІТОВИЙ ЛІДЕР З ВИРОБНИЦТВА ГЕНЕРИКІВ<sup>1</sup>



### КОРОТКІ ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ КАРДІОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ КОМПАНІЇ «САНДОЗ»

#### КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ НЕБІВОЛОЛ САНДОЗ®

**Діюча речовина:** 1 таблетка містить небіволулу 5 мг у формі небіволулу гідрохлориду. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Код АТС C07A B12. **Показання.** Есенціальна артеріальна гіпертензія. Хронічна серцева недостатність у якості доповнення до стандартних методів лікування у хворих літнього віку 70 років.

#### КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ БІСОПРОЛОЛ САНДОЗ®

**Діюча речовина:** 1 таблетка містить 5 мг або 10 мг бісопрололу фумарату. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Код АТС C07A B07. **Показання.** Артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця (ІХС) (стенокардія), хронічна серцева недостатність (ХСН) із систолічною дисфункцією лівого шлуночка у комбінації з інгібіторами АПФ, діуретиками, у разі необхідності – серцевими глікозидами.

#### КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ СПІРОНОЛАКТОН САНДОЗ®

**Діюча речовина:** 1 таблетка містить 50 мг або 100 мг спіронолактону. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Код АТС C03D A01. **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 нецільові або невідповідні.

#### КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ РАМІ САНДОЗ®

**Діюча речовина:** 1 таблетка містить раміприлу 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Код АТС C09A A05. **Показання.** Лікування артеріальної гіпертензії. Профілактика серцево-судинних захворювань: зниження серцево-судинної захворюваності та летальності. Лікування захворювання нирок. Лікування серцевої недостатності, що супроводжується клінічними проявами. Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда.

#### КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ТОРАСЕМІД САНДОЗ®

**Діюча речовина:** 1 таблетка містить торасеміду безводного 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг, або 20 мг, або 50 мг, або 100 мг, або 200 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Високоактивні діуретики. Прості препарати сульфонамідів. Код АТС C03C A04. **Показання.** Таблетки по 2,5 мг або 5 мг – артеріальна гіпертензія. Таблетки по 5 мг або 10 мг, або 20 мг – набряки, спричинені серцевою недостатністю. Таблетки по 50 мг або 100 мг, або 200 мг – набряки, підвищений артеріальний тиск при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну менше 20 мл/хв) при наявності будь-якого залишкового діурезу (більше 200 мл за 24 години), у тому числі у хворих, які знаходяться на гемодіалізі.

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

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

РП № UA/12448/01/01; UA/11299/01/01; UA/11299/01/02; UA/11299/01/03; UA/4401/01/01; UA/4401/01/02; UA/14227/01/01; UA/14227/01/02; UA/9619/01/01; UA/9619/01/02; UA/9619/01/03; UA/9619/01/04; UA/9619/01/05; UA/9619/01/06; UA/9619/01/07 видані МОЗ України терміном на 5 років.

Коротка інструкція укладена відповідно до інструкції для медичного застосування препарату.

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

1-87-КРД-РЕЦ-0117

Інформація для спеціалістів охорони здоров'я.

**SANDOZ** A Novartis  
Division



# Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: что нового в Европе и в Украине?

**Фибрилляция предсердий (ФП) остается актуальной проблемой мировой кардиологии, несмотря на появление новых средств медикаментозной терапии и совершенствование инвазивных методов лечения. В августе 2016 года были изданы обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по ведению пациентов с ФП, в которых обобщены современные подходы к диагностике, антиаритмической, антитромботической и сопутствующей терапии, направленной на профилактику осложнений, а также данные о роли абляционных методов. Однако, по мнению ведущих украинских экспертов, европейские рекомендации требуют адаптации с учетом национальных особенностей, а также более тщательного пересмотра накопленной доказательной базы.**



Чтобы расставить все точки над «і», мы обратились за разъяснениями к сопредседателю Ассоциации аритмологов Украины, руководителю отдела нарушений ритма сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктору медицинских наук, профессору Олегу Сергеевичу Сычеву.

**Олег Сергеевич, почему рекомендации ЕОК не могут быть безоговорочно приняты в качестве ориентира для украинских специалистов?**

— Начнем с того, что выход новых рекомендаций по ФП — это, безусловно, важное событие в мировой аритмологии, ведь основная часть этого документа не пересматривалась с 2010 года, не считая дополнений, связанных с появлением новых оральных антикоагулянтов и некоторых антиаритмических препаратов. Последовательность действий врача при ведении пациентов с впервые диагностированной или пароксизмальной ФП остается неизменной: это оценка выраженности симптомов и гемодинамики, поиск потенциально обратимых причин аритмии, поддающихся устранению, обязательная оценка риска развития кардиоэмболического инсульта и потребности в антикоагулянтной терапии, применение базовой стратегии контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС), оценка необходимости и перспектив восстановления синусового ритма, контроль дальнейшего течения и профилактика рецидивов. Важность этих шагов не подлежит сомнению и хорошо обоснована с точки зрения доказательной медицины. Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с ФП, безусловно, заслуживают внимания практикующих врачей и служат прототипом при составлении национального клинического протокола. Вместе с тем новые европейские рекомендации содержат ряд противоречий, требующих пересмотра. Кроме того, в них упущены некоторые важные моменты, которые были в предыдущих редакциях документа. Поэтому Ассоциация аритмологов Украины продолжает их адаптацию с учетом мнений украинских экспертов, результатов последних исследований в этой области и доступности других методов лечения пациентов с ФП.

**В чем заключаются главные недостатки новых рекомендаций ЕОК?**

— Самым противоречивым оказался важный раздел, посвященный контролю частоты сокращений желудочков (ЧСЖ) при ФП. Стратегия контроля ЧСЖ является базовой, с нее следует начинать лечение ФП у пациентов с впервые диагностированной аритмией. В рекомендациях ЕОК 2006 года были представлены четкие детализированные критерии эффективности терапии для контроля ЧСЖ при постоянной форме ФП:

- ЧСЖ в состоянии покоя — не выше 80-90 уд/мин;
- ЧСЖ при субмаксимальной нагрузке — не выше 120 уд/мин;
- среднесуточная ЧСЖ при холтеровском мониторинге — не выше 80 уд/мин;

— отсутствие эпизодов, когда при холтеровском мониторингировании среднечасовая ЧСЖ превышает 100 уд/мин.

Однако, в рекомендациях ЕОК 2010 года предусматривались две стратегии контроля ЧСС: «мягкий» (до <100 уд/мин) и «жесткий» (до < 80 уд/мин). Указывалось, что «мягкий» контроль допустим, если субъективно пациент чувствует себя нормально. При этом рекомендовалось проведение ЭхоКГ каждые 6 мес для оценки состояния внутрисердечной гемодинамики, что казалось спорным.

Но рабочая группа, которая составляла рекомендации по ФП 2016 года, по-прежнему считает достаточным снижение ЧСЖ до значений <110 уд/мин, в то время как этот предел изучался лишь в одном субанализе одного исследования (AFFIRM). В последних рекомендациях ЕОК по сердечной недостаточности (СН), которые также были изданы в 2016 году, есть раздел, посвященный особенностям лечения ФП у пациентов с СН. Участники рабочей группы по СН считают, что у данной категории больных целевая ЧСЖ должна находиться в диапазоне 70-90 уд/мин, по крайней мере, не выше 100 уд/мин. Мы согласны с данным подходом и предлагаем отразить это в национальном клиническом протоколе по ведению пациентов с ФП.

Следующий спорный момент — выбор препаратов для снижения ЧСЖ. Как правило, для достижения целевых значений требуется применение комбинированной терапии с постепенным повышением доз препаратов. Для снижения ЧСЖ препаратами первой линии остаются бета-адреноблокаторы. Дигоксин и ЧСС-снижающие антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем) следует рассматривать исключительно как резервный вариант при плохой переносимости бета-блокаторов (дигоксин, кроме того, — только у пациентов с СН и с постоянной формой ФП), но не в качестве равноценной альтернативы бета-блокаторам, как это отражено в соответствующем алгоритме выбора терапии в новых рекомендациях ЕОК. И эту позицию Ассоциации аритмологов Украины мы также отобразим в готовящемся национальном протоколе.

В старых рекомендациях ЕОК по ФП (2006) критерии выбора ЧСС-снижающих препаратов были рассмотрены более детально, что, к сожалению, было упущено при составлении рекомендаций 2016 года. Назначая и адаптируя ЧСС-снижающую терапию, следует ориентироваться на индивидуальные характеристики пациентов, симптомы и профиль сопутствующих заболеваний. Так, бета-блокаторы особенно показаны пациентам, у которых ФП развивается на фоне ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), СН, но так же, как и дигоксин, они противопоказаны при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта. В то же время у пациентов с ФП и синдромом предвозбуждения желудочков могут быть использованы соталол или амиодарон для снижения риска внезапной кардиальной смерти до выполнения катетерной абляции дополнительных путей проведения.

Пациенты с ФП, которая развивается на фоне СН, составляют особую категорию. Недигидропиридиновые антагонисты кальция (дилтиазем и верапамил) нежелательно применять для контроля ЧСС при систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) в связи с отрицательным инотропным эффектом.

**Как вы оцениваете раздел рекомендаций по восстановлению синусового ритма?**

— В новых рекомендациях мы так и не получили определенного ответа на давно обсуждаемый вопрос: кому четко показано или не показано восстановление ритма? Безусловно, пациенты с ФП, испытывающие выраженные симптомы, могут нуждаться в восстановлении ритма дополнительно к терапии, направленной на контроль ЧСЖ. Кроме того, результаты исследования GARFIELD показали, что контроль ритма способствует снижению общей смертности на 28% ( $p < 0,045$ ) по сравнению с тактикой контроля ЧСС. Поэтому, если врач уверен, что удержание синусового ритма возможно, то его необходимо, по крайней мере, попытаться восстановить и сохранить.

Что касается способов восстановления синусового ритма, то Ассоциация аритмологов Украины полностью поддерживает выбор электрической кардиоверсии как самый безопасный способ прерывания пароксизма ФП с эффективностью до 97%. Другое дело, что такой способ требует особых условий и навыков персонала, поэтому применяется только в специализированных и хорошо оснащенных клиниках. У основной массы пациентов все-таки применяется фармакологическая кардиоверсия, которая доступна в любом терапевтическом отделении.

Основной критерий выбора антиаритмических препаратов (ААП) для кардиоверсии и дальнейшей поддерживающей терапии, как и в предыдущих рекомендациях ЕОК, — это наличие или отсутствие структурной патологии сердца. У пациентов с острым коронарным синдромом или СН безальтернативным ААП остается амиодарон. Вместе с тем пациентам без выраженной структурной патологии сердца амиодарон можно назначать только при неэффективности других ААП. На самом деле выбор антиаритмической терапии ФП в Украине ограничен, так как некоторые из препаратов, указанных в европейских рекомендациях (вернакалант, ибутилид), отсутствуют в нашей стране. Но есть и хорошие новости. С нового года в Украине получил регистрацию пероральный флекаинид, который можно использовать для контроля ритма при ФП у больных без тяжелой структурной патологии сердца.

**Поскольку для украинских врачей это новый препарат, расскажите о нем подробнее.**

— Флекаинид относится к ААП IC класса и предназначен для лечения симптомных желудочковых и наджелудочковых аритмий, включая нарушения ритма, связанные с наличием дополнительных путей проведения, АВ-узловую стойкую тахикардию, ФП и трепетание предсердий. По химической структуре и механизму действия близок к местным анестетикам (прокаинамиду), то есть является ингибитором быстрых натриевых каналов клеточных мембран, способствуя уменьшению концентрации внутриклеточного кальция и снижая оксидативный стресс (рис. 1).

В качестве средства реверсии недавно начавшегося пароксизма ФП в синусовый ритм флекаинид изучался в дозах 150-300 мг в пероральной и внутривенной формах с успешностью от 57 до 80% случаев в первые 3 ч после приема и до 95% в первые сутки терапии. По этим показателям флекаинид не уступал препаратам сравнения — амиодарону, пропафенону и прокаинамиду. Исследования флекаинида при длительном применении у пациентов с пароксизмальной ФП также подтвердили высокую эффективность (до 80%) в удержании синусового ритма. В этом отношении он не уступал пропафенону и превосходил хинидин (рис. 2). В одном из исследований терапия флекаинидом приводила к увеличению безрецидивной выживаемости в течение

Продовження на стор. 16.



# Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: что нового в Европе и в Украине?

Продолжение. Начало на стр. 15.

12 мес наблюдения по сравнению с терапией бета-блокатором метопрололом. Но наилучшие результаты были достигнуты при сочетанном применении флекаинида и метопролола (рис. 3).

Перед началом терапии флекаинидом следует убедиться, что у пациента сохранная фракция выброса (ФВ) ЛЖ (>45%), нет инфаркта миокарда в анамнезе, гипертрофической или дилатационной кардиомиопатии, застойной или прогрессирующей СН, врожденных и ревматических пороков сердца, выраженной гипертрофии ЛЖ с толщиной одной из стенок >14 мм. АГ без выраженной гипертрофии ЛЖ и хроническая ИБС не являются противопоказаниями. Появление флекаинида в Украине расширяет наши возможности в контроле ритма у пациентов с ФП без структурной патологии сердца, и очень важно, что это препарат европейского производителя, что свидетельствует о его высоком качестве.

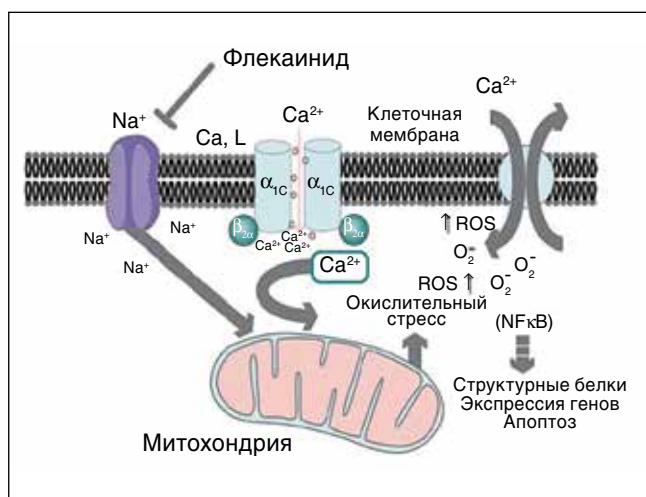


Рис. 1. Точка приложения флекаинида: ингибирование Na<sup>+</sup>-каналов

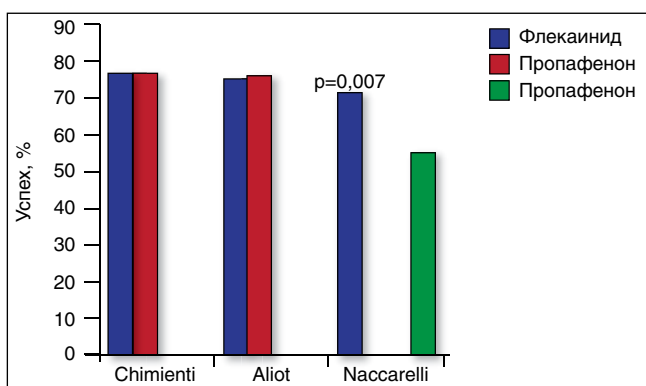


Рис. 2. Сравнительная эффективность флекаинида в различных исследованиях при длительном применении у пациентов с пароксизмальной ФП

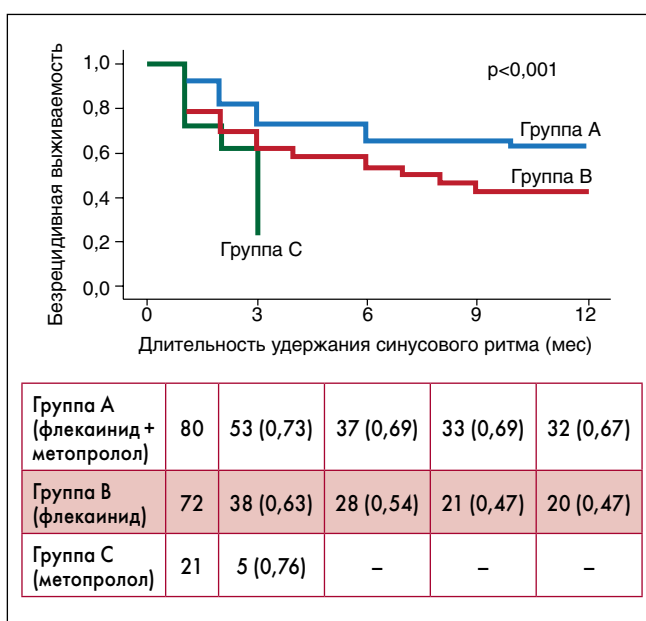


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость в течение 12 мес наблюдения

## Какая роль в новых рекомендациях отводится инвазивным методам лечения ФП?

— Стратегия долгосрочного контроля ритма при симптомной ФП предусматривает совместный с пациентом выбор метода лечения — медикаментозной терапии или катетерной абляции. Причем выбор в пользу абляции правомочен при любой степени структурной патологии сердца. Этой рекомендации европейские эксперты приписали класс IIa с уровнем доказательств В при отсутствии попытки лечения ААП I и III классов.

При неэффективности попыток терапии ААП (включая амиодарон) для контроля ритма у пациентов с пароксизмальной ФП настоятельно рекомендуется катетерная абляция с изоляцией эктопических очагов ФП в легочных венах (класс рекомендации I, уровень доказательств А). При персистирующей и постоянной формах ФП также может быть рассмотрена возможность абляции, но класс рекомендации и уровень доказательств ниже — IIa, В. И это обосновано, поскольку вероятность успеха процедуры прогрессивно снижается прямо пропорционально длительности ФП. Также в новых рекомендациях есть понятие «гибридная терапия», под которой подразумевается сочетание ААП, катетерной абляции и хирургических методов лечения рефрактерной ФП. Однако, теоретическое обоснование применения ААП после абляции не подкреплено убедительной доказательной базой.

## На что еще вы хотели бы обратить внимание врачей в новых рекомендациях по сравнению с предыдущей версией?

— Сильной стороной рекомендаций ЕОК является детальное изложение принципов антикоагулянтной профилактики ишемического инсульта у пациентов с ФП. Приоритет отдан прямым (новым) оральным антикоагулянтам (НОАК), из которых в Украине зарегистрированы три — дабигатран, ривароксабан и апиксабан. Все они являются безопасной и эффективной альтернативой варфарину. При выборе препарата следует учитывать различия преимущественных путей метаболизма и выведения, что имеет значение для пациентов с нарушениями функции почек или заболеваниями печени, а также результаты исследования конкретных препаратов у конкретных категорий больных.

Следует отметить, что в новых рекомендациях по ФП эксперты не отдают предпочтения какой-либо из существующих шкал для оценки риска геморрагических осложнений на фоне приема НОАК, а объединили факторы риска развития кровотечений в одну таблицу, выделяя немодифицируемые и те, на которые можно повлиять. К модифицируемым факторам риска развития кровотечений отнесены АГ, одновременный прием лекарств, предрасполагающих к кровотечениям, таких как антиагреганты и нестероидные противовоспалительные препараты, время нахождения в терапевтическом диапазоне международного нормализованного отношения <60% для пациентов, принимающих варфарин, злоупотребление алкоголем. Потенциально модифицируемые факторы риска — анемия, нарушение функции почек и печени, тромбоцитопения или нарушение функции тромбоцитов.

В новых рекомендациях расширена классификация ФП. Кроме клинических форм (пароксизмальная, персистирующая, длительно персистирующая, постоянная) предлагается описывать типы ФП:

- ФП, вторичная по отношению к структурным заболеваниям сердца (дисфункция ЛЖ, АГ с гипертрофией ЛЖ и др.);
- фокальная ФП (повторяющиеся предсердные пробежки или частые короткие симптомные пароксизмы ФП, как правило, у молодых пациентов без структурной патологии сердца);
- полигенная ФП (у носителей обычных генных вариантов, которые ассоциируются с ранним началом ФП);
- послеоперационная ФП (новые случаи ФП, обычно после операции на сердце у пациентов с синусовым ритмом до операции);

- ФП у пациентов с митральным стенозом или протезами клапанов сердца;
- ФП у атлетов (обычно пароксизмальная, связанная с длительностью и интенсивностью тренировок);
- моногенная ФП (у пациентов с наследственными кардиомиопатиями, в том числе каналопатиями).

Подверглась модификации шкала симптомов ФП EHRA. Второй класс разделен на два подкласса: 2a (легкие симптомы) — обычная повседневная активность не нарушается из-за симптомов, связанных с ФП; 2b (умеренные симптомы) — обычная повседневная активность не нарушается из-за симптомов, связанных с ФП, но пациент обеспокоен ими.

В новых рекомендациях уделено много внимания особым категориям пациентов.

Ранняя хирургия митрального клапана должна быть рассмотрена у пациентов с выраженной митральной регургитацией, сохраненной функцией ЛЖ и впервые возникшей ФП, даже при отсутствии симптомов, особенно при возможности его восстановления (IIa, С). У пациентов с выраженным митральным стенозом и впервые возникшей ФП должна быть рассмотрена митральная вальвулотомия при приемлемой анатомии клапана (IIa, С).

У пациентов с ожирением и ФП для уменьшения нагрузки ФП и ее симптомами должны быть рассмотрены вмешательства по снижению веса совместно с воздействием на другие факторы риска (IIa, В).

У пациентов с ФП на фоне острого заболевания легких или обострения хронического заболевания легких должна проводиться коррекция гипоксемии и ацидоза (IIa, С). Также рекомендуется обследование для выявления клинических признаков обструктивного апноэ во сне у всех пациентов с ФП (IIa, В).

Определение уровня креатинина плазмы или клиренса креатинина настоятельно рекомендуется всем пациентам с ФП для выявления заболевания почек и коррекции доз препаратов (I, А). У всех пациентов, которые принимают оральные антикоагулянты, необходимо как минимум ежегодно оценивать функцию почек для определения хронического заболевания почек (IIa, С).

Также сформулированы специальные рекомендации по ведению ФП при беременности. Электрическая кардиоверсия признана наиболее безопасным методом восстановления синусового ритма у данной категории пациенток на всех сроках беременности и рекомендуется в тех случаях, когда ФП вызывает нарушения гемодинамики, опасные для матери и плода (I, С). НОАК противопоказаны беременным женщинам (класс рекомендации III — во избежание вреда). Для профилактики инсульта следует назначать гепарин или антагонисты витамина К.

Следует также сказать несколько слов о важном значении коморбидных заболеваний, являющихся, как правило, первичными (основными) по отношению к ФП. В настоящее время АГ занимает первое место среди причин ФП из-за высокой распространенности в популяции. При выборе терапии ФП нельзя игнорировать хронический проаритмогенный эффект ишемии миокарда у пациентов с ИБС. В главе «Антиаритмические эффекты неантиаритмических препаратов» эксперты ЕОК сфокусировали внимание на основных классах препаратов, которые применяются для лечения АГ, ИБС и СН и для которых существуют убедительные доказательства профилактического эффекта в отношении развития ФП. Упомянуты ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, рекомендуемые для профилактики развития ФП у пациентов с СН и сниженной ФВ, а также наряду с бета-адреноблокаторами — у пациентов с АГ и гипертрофией ЛЖ. Статины не отмечены в рекомендациях по ФП, хотя в последние годы активно изучаются не прямые антиаритмические эффекты данного класса препаратов. Метаанализ 14 исследований с участием более 7 тыс. пациентов показал, что терапия статинами уменьшает риск развития новой ФП на 32%, рецидива ФП — на 57%, рецидива ФП после кардиоверсии — на 42%, послеоперационной ФП — на 58%. Таким образом, адекватная базисная терапия АГ, ИБС и СН, внимательное отношение к модифицируемым факторам риска и потенциально обратимым причинам развития аритмий могут предотвратить новые случаи ФП или, по крайней мере, отсрочить ее появление, что положительно отражается на общем прогнозе больных.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



# Так просто — дышать?

## Проблемы лечения легочной гипертензии в Украине

Вот в эту самую минуту, когда мы здесь дышим, есть люди, которые задыхаются.  
К.Д. Бальмонт

**В последний день февраля мир отмечает Международный день редких заболеваний. Этот день был учрежден по инициативе Европейской организации по изучению редких болезней (EURORDIS) с целью привлечения внимания общества и властных структур к проблемам пациентов, количество которых иногда не превышает нескольких сотен в отдельно взятой стране. Члены EURORDIS стараются донести до всех простую мысль: небольшое число пациентов с определенным заболеванием не означает отсутствие проблемы, и эти больные имеют такие же права на качественное лечение и полноценную жизнь, как и другие.**

Одним из таких заболеваний является легочная гипертензия (ЛГ), которая встречается в 10-12 случаях на 1 млн населения. Еще несколько лет назад в Украине проблемами ЛГ занимались лишь отдельные энтузиасты, но в 2014 году на базе ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины был создан научно-методический центр диагностики и лечения ЛГ. Одновременно была начата работа по созданию всеукраинского регистра ЛГ. Что изменилось за прошедшее время в области диагностики и лечения данного заболевания в нашей стране и какие проблемы на сегодня остаются нерешенными, рассказал на встрече с нашим корреспондентом **руководитель отдела симптоматических артериальных гипертензий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Николаевич Сиренко.**

**?** Юрий Николаевич, с момента создания на базе ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины научно-методического центра диагностики и лечения ЛГ прошло более двух лет. Как можно охарактеризовать результаты работы центра и в целом ситуацию с диагностикой и лечением ЛГ в Украине на сегодня?

— Трудно оценивать достигнутые результаты, потому что, с одной стороны, сделано немало: создан электронный регистр пациентов с ЛГ, включающий 145 больных; есть определенные сдвиги в работе с регионами, откуда в наш центр направляют пациентов с подозрением на ЛГ; налаживается междисциплинарное сотрудничество; утвержден протокол по диагностике и лечению ЛГ, созданный на основе европейских рекомендаций; привлечено внимание Министерства здравоохранения Украины к данной проблеме и достигнуто понимание того, что лечение пациентов с ЛГ должно осуществляться на средства из государственного бюджета, как это происходит во многих странах. Однако, с другой стороны, продвигаемся мы на этом пути крайне медленно, и следует признать, что чаще простаиваем. Радует то, что специалисты из регионов стали направлять в наш центр пациентов с подозрением на ЛГ — это сотрудничество позволяет либо снять диагноз ЛГ и избежать неоправданного дорогостоящего лечения, либо подтвердить его и обсудить с лечащим врачом перспективы и нюансы дальнейшего ведения больного. Но регистр ЛГ сегодня пополняется только за счет данных из нашего центра и насчитывает не более 150 пациентов, тогда как, согласно данным зарубежных многолетних регистров, в Украине должно быть порядка 600-700 больных ЛГ, нуждающихся в специфическом лечении. Эта цифра включает пациентов с идиопатической и семейной ЛГ, а также с ЛГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани, врожденными пороками сердца, портальной гипертензией, ВИЧ-инфекцией и другими заболеваниями. Кроме того, специфическая терапия требуется пациентам с ЛГ, развившейся вследствие хронического тромбоза или эмболии легочной артерии. Следовательно, большинство больных с недиагностированной ЛГ безуспешно обследуются и лечатся сегодня по поводу других диагнозов и, скорее всего, даже если и поступят в наш центр, то уже на таких стадиях заболевания, когда помочь им будет невозможно. Это свидетельствует о том, что настороженность врачей первичного звена здравоохранения в отношении ЛГ у пациентов из группы риска (с системными заболеваниями соединительной ткани, портальной гипертензией, ВИЧ-инфекцией, врожденными пороками сердца, хронической обструктивной болезнью легких, левожелудочковой сердечной недостаточностью) остается низкой.

По-прежнему наши попытки изменить ситуацию больше похожи на волонтерскую работу, чем на плодотворное сотрудничество ведущих специалистов с организаторами в системе здравоохранения. К сожалению, до конца 2016 года пациенты с ЛГ так и не получили жизненно необходимых препаратов и вынуждены были приобретать их за свои средства. Не решен также вопрос обеспечения нашего центра катетерами Сван-Ганца для проведения катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии — процедуры, результаты которой являются основанием для подтверждения или снятия диагноза ЛГ. В таких условиях чрезвычайно трудно кардинально изменить ситуацию, ведь даже у самых больших энтузиастов рано или поздно опускаются руки при отсутствии реальной поддержки.

**?** Работа по выявлению пациентов с ЛГ и созданию всеукраинского регистра была направлена, прежде всего, на создание эффективной системы медицинской помощи больным ЛГ. Каково социальное значение создания такой системы?

— Социальное значение системы медицинской помощи при любом заболевании определяется его влиянием на трудоспособность и продолжительность жизни пациентов, возможностью улучшения этих показателей с помощью лечения и стоимостью лечения. ЛГ — тяжелое смертельное заболевание, и продолжительность жизни пациентов после установления диагноза без проведения специфического лечения составляет приблизительно 2-2,5 года. При адекватном постоянном и своевременно начатом лечении жизнь пациентов с ЛГ можно продлить на 10-12 лет. А при проведении в дальнейшем трансплантации легких — на еще больший срок.

Как уже было сказано, количество пациентов с ЛГ, нуждающихся в специфическом лечении, в Украине должно составлять около 600-700 человек. Но даже если говорить о тех 150 больных, которые включены сегодня в регистр, то практически никто из них не может позволить себе приобретать специфические средства для лечения ЛГ (даже генерические!) в нужном количестве постоянно, то есть пожизненно.

**?** Какие препараты должны получать пациенты с ЛГ, нуждающиеся в специфическом лечении, и какие из них присутствуют на украинском фармацевтическом рынке?

— В соответствии с современными рекомендациями, для лечения ЛГ применяются три класса препаратов:

1. Ингибиторы 5-фосфодиэстеразы — ФДЭ-5 (силденафил, тадалафил и варденафил). Кроме того, есть препараты, сходные с ФДЭ-5 по механизму действия (стимулятор растворимой гуанилатциклазы — риоцигуат).
2. Блокаторы рецепторов эндотелина (бозентан, ситаксентан, амбризентан, масизентан).
3. Аналоги простагличина (илопрост, трепростенил, эпипростенон и синтетический стимулятор простагличлиновых рецепторов для перорального приема — селексиап).

Согласно современным рекомендациям раннее применение определенных комбинаций препаратов для лечения ЛГ обеспечивает лучший терапевтический эффект по сравнению с монотерапией. Однако это приводит к удорожанию лечения, которое и без того малодоступно для украинских больных. И, кроме того, возможность выбора препаратов для лечения ЛГ на украинском рынке фактически отсутствует.

В нашей стране для лечения ЛГ зарегистрирован только один ингибитор ФДЭ-5 — оригинальный импортный силденафил в дозе 20 мг 3 раза в сутки. Однако стоимость лечения этим препаратом составляет около 30 тыс. грн в месяц. Блокаторы рецепторов эндотелина, которые достаточно широко используются в мире, не зарегистрированы в Украине, и они являются не менее дорогостоящими. На украинском рынке присутствует также илопрост для ингаляционной терапии ЛГ, но он доступен только при наличии государственных закупок.

Таким образом, среди специфических препаратов для лечения ЛГ силденафил является наиболее известным и доступным в нашей стране. Генерики силденафила, более дешевые по сравнению с брендовым препаратом, зарегистрированы в Украине только для коррекции эректильной дисфункции. Эти средства продаются в каждой аптеке поштучно, и больные ЛГ вынуждены покупать их, несмотря на несоответствие показаний и дозировки (таблетки 25 и 50 мг). Однако стоимость лечения даже генериками силденафила остается слишком высокой для наших пациентов. Большинство больных пытаются «экономить», снижая дозы и сокращая кратность приема препарата, и результаты, которые были достигнуты во время лечения в нашем центре, сводятся к нулю. Пациенты вновь поступают в стационар на лечение, но уже в более тяжелом состоянии, и в дальнейшем повлиять на их жизненный прогноз крайне трудно.

Совершенно очевидно, что наши возможности помощи пациентам с ЛГ ограничены, с одной стороны, отсутствием широкого выбора препаратов, с другой — высокой стоимостью тех средств, которые присутствуют на рынке.



Ю.Н. Сиренко

Попытки выхода из создавшейся ситуации, которые предпринимают наши пациенты (нарушение режима приема препаратов, использование генериков, не зарегистрированных для лечения ЛГ в Украине и потому не имеющих необходимой дозировки, и т.д.), не являются примерами цивилизованного решения проблемы.

**?** Какие Вы видите пути решения задачи по обеспечению украинских пациентов с ЛГ современным эффективным лечением?

— Решение лежит на поверхности, и нет необходимости изобретать что-то новое — достаточно использовать опыт других стран и даже свой собственный. Например, система реимбурсации, то есть возмещения затрат на лечение, уже была не так давно апробирована в Украине, когда был запущен пилотный проект по обеспечению препаратами пациентов с артериальной гипертензией. Можно также продолжать добиваться закупок препаратов за счет средств государственного и местных бюджетов. Но обеспечить больных ЛГ брендовым силденафилом европейского производства, зарегистрированным для лечения данного заболевания, — задача трудновыполнимая на сегодня, учитывая экономическую ситуацию в стране. Поэтому нам необходимы препараты украинского производства, стоимость которых не будет ложиться тяжелым бременем на бюджеты пациентов или государства. Импортозамещение — единственно реальный путь к существенному удешевлению стоимости лечения ЛГ и обеспечению наших пациентов необходимыми средствами для постоянного приема. На протяжении нескольких лет многочисленные переговоры с разными отечественными производителями генериков силденафила о возможной регистрации их препаратов по показаниям для лечения ЛГ заходили в тупик ввиду отсутствия коммерческого интереса: гораздо выгоднее реализовывать таблетированный препарат поштучно в большом количестве для коррекции эректильной дисфункции, чем тратить средства на регистрацию формы, предназначенной для лечения немногочисленных плановых пациентов с ЛГ.

На сегодня переговоры с украинскими производителями продолжаются, и мне очень хочется надеяться на проявление социальной ответственности с их стороны. В этом случае стоимость расходов на лечение ЛГ будет снижена в несколько раз. Это означает спасение жизни многих пациентов, которые смогут прожить еще 10-12 лет, воспитать своих детей. Много это или мало в масштабах целой страны? И имеем ли мы право ставить такой вопрос на фоне непрекращающихся разговоров о европейских ценностях, среди которых главными являются человеческая жизнь, здоровье и право выбора?

**?** На что Вы хотели бы обратить внимание практических врачей, которые сталкиваются с необходимостью подтверждения диагноза ЛГ или назначения лечения?

— В очередной раз я хочу напомнить врачам, что для подтверждения/отмены диагноза ЛГ, назначения, изменения или отмены терапии пациентов следует направлять в специализированный центр. На сегодня в Украине существует только один такой центр, созданный на базе ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины. Помните, что установление диагноза ЛГ на основании только результатов эхокардиографии часто приводит к необоснованному назначению дорогостоящего лечения, и мы неоднократно сталкивались с такими случаями в своей практике. В ряде случаев мы снимали диагноз ЛГ, отменяли специфические препараты и назначали доступное лечение — антагонисты кальция — после процедуры катетеризации правых отделов сердца. Еще более часты случаи, когда на протяжении долгого времени проводится диагностический поиск у пациентов из групп риска с нарастающими симптомами. Этих больных лечат кардиологи по поводу сердечной недостаточности, пульмонологи — по поводу хронического обструктивного заболевания легких и т.д. Таким образом, теряется драгоценное время и возможность продлить пациентам жизнь. Я призываю врачей помнить об этом заболевании и активнее включаться в работу по созданию регистра ЛГ, поскольку от этого зависят не только своевременная передача данных о пациентах и их направление на консультацию, диагностику и лечение в специализированный центр, но и определение потребности в ресурсах, их правильное распределение, контроль, а также планирование затрат на будущее.

Подготовила Наталья Очеретяная



# Многофакторная профилактика атеросклероза и его осложнений: от выбора гиполлипдемической терапии до контроля метаболических рисков

23 ноября 2016 г. в рамках X ежегодного заседания Украинского общества атеросклероза «Многофакторная профилактика атеросклероза и его осложнений» ведущие специалисты в области кардиологии, эндокринологии и других дисциплин обсуждали различные аспекты первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), выявления и контроля множественных факторов риска – от артериальной гипертензии (АГ) до нарушений функции щитовидной железы (ЩЖ).

Руководитель отдела дислипидемий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Елена Ивановна Митченко охарактеризовала проблему семейной гиперхолестеринемии (СГХ) в мире и в Украине в частности.



СГХ – самое распространенное аутосомнодоминантное наследственное заболевание человека, вызванное нарушением функции генов рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП), которые удаляют частицы ЛПНП из крови. В результате уровень холестерина ЛПНП значительно повышается с рождения. СГХ ускоряет развитие атеросклероза и связанных с ним ССЗ, в первую очередь преждевременной ишемической болезни сердца (ИБС). Подсчитано, что из всех случаев ИБС в возрасте <60 лет 5% приходится на лиц с СГХ, несмотря на то что

ее распространенность в общей популяции составляет ≤0,5% (J.L. Goldstein et al., 2009).

В 2016 г. Европейское общество по изучению атеросклероза и Европейское общество кардиологов для привлечения внимания общественности, специалистов и спонсоров к данной проблеме объявили с 19 по 25 сентября Неделю семейной гиперхолестеринемии. Многие люди даже не подозревают о своем заболевании и вследствие отсутствия своевременной диагностики рано становятся инвалидами или погибают от преждевременного инфаркта. Эксперты заявляют о необходимости внедрения национальных скрининговых программ и создании реестров пациентов с СГХ для определения потребности в ресурсах здравоохранения и поиска способов эффективного лечения. При этом ожидается существенный экономический эффект от профилактики ранней ИБС.

СГХ характеризуется менделевским типом наследования и может быть гетерозиготной и гомозиготной. Эти две



формы существенно различаются по распространенности в популяции и по прогнозу для жизни (рис. 1).

Основными методами диагностики СГХ являются лабораторный и клинико-анамнестический. Генетическое тестирование пока не получило широкого распространения. Наследственный характер гиперхолестеринемии следует заподозрить при значениях общего холестерина плазмы ≥8 ммоль/л у взрослых пациентов и ≥6 ммоль/л у детей. В семейном анамнезе у таких пациентов можно выявить родственников с преждевременным развитием ИБС и инфаркта миокарда. Преждевременной считается ИБС

в возрасте <55 лет у мужчин и <60 лет у женщин. Гетерозиготная СГХ, как правило, не имеет ярких клинических проявлений, в то время как для носителей гомозиготной формы заболевания характерны сверхвысокие уровни холестерина (18-31 ммоль/л) и внешние признаки липидных отложений в периферических тканях в виде туберозных и сухожильных ксантом, липоидной дуги роговицы.

Разными группами экспертов разработаны диагностические критерии СГХ. Критерии Голландских липидных клиник (Dutch Lipid Clinic Network) приняты в последних европейских рекомендациях по ведению пациентов

Таблица 1. Критерии диагностики СГХ по Dutch Lipid Clinic Network

| Группа 1. Семейный анамнез                                                                                                               | Баллы |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Родственники первой линии с известной преждевременной ИБС, или                                                                           | 1     |
| Родственники первой линии с известным уровнем холестерина ЛПНП >95 перцентиля для соответствующего возраста и пола в определенной стране | 1     |
| Родственники первой линии с ксантомами сухожилий и/или липоидной дугой роговицы, или                                                     | 2     |
| Дети <18 лет с уровнем холестерина ЛПНП >95 перцентиля, стандартизованного по возрасту и полу для определенной страны                    | 2     |
| Группа 2. Клинический анамнез                                                                                                            | Баллы |
| У пациента преждевременное развитие ИБС                                                                                                  | 2     |
| У пациента преждевременное развитие церебрального или периферического атеросклероза                                                      | 1     |
| Группа 3. Объективное обследование                                                                                                       | Баллы |
| Ксантомы сухожилий                                                                                                                       | 6     |
| Липоидная дуга роговицы в возрасте <45 лет                                                                                               | 4     |
| Группа 4. Биохимические результаты (холестерин ЛПНП)                                                                                     | Баллы |
| >325 мг/дл (>8,5 ммоль/л)                                                                                                                | 8     |
| 251-325 мг/дл (6,5-8,4 ммоль/л)                                                                                                          | 5     |
| 191-250 мг/дл (5,0-6,4 ммоль/л)                                                                                                          | 3     |
| 155-190 мг/дл (4,0-4,9 ммоль/л)                                                                                                          | 1     |
| Группа 5. Молекулярная диагностика (анализ ДНК)                                                                                          | Баллы |
| Мутации генов Р-ЛПНП, apoB и PCSK9                                                                                                       | 8     |
| Определенная СГХ: >8 баллов<br>Вероятная СГХ: 6-8 баллов<br>Возможная СГХ: 3-5 баллов<br>Маловероятная СГХ: <3 баллов                    |       |

Таблица 2. Пограничные уровни холестерина по критериям Simon Broome

|          | Общий холестерин          | Холестерин ЛПНП           |
|----------|---------------------------|---------------------------|
| Дети     | >260 мг/дл (>6,7 ммоль/л) | >155 мг/дл (>4,0 ммоль/л) |
| Взрослые | >290 мг/дл (>7,5 ммоль/л) | >190 мг/дл (>4,9 ммоль/л) |

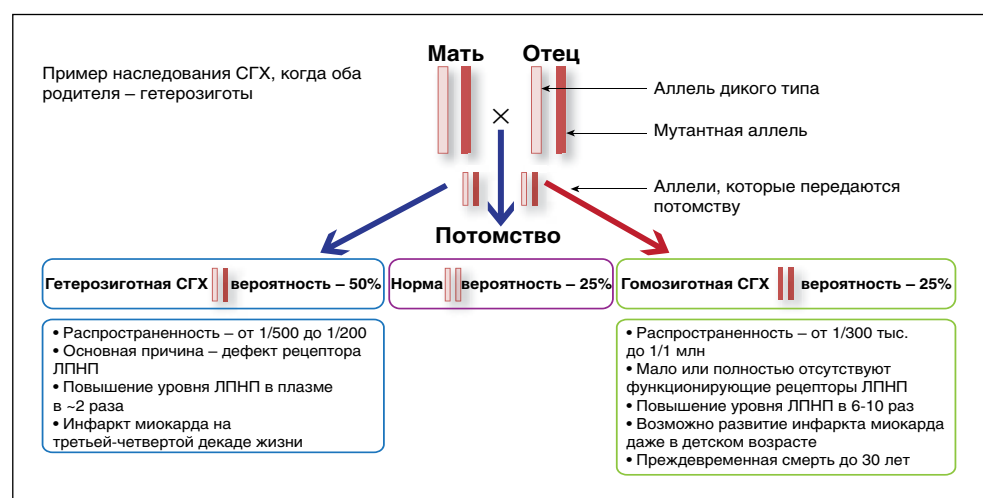


Рис. 1. Схема наследования и варианты СГХ у потомства

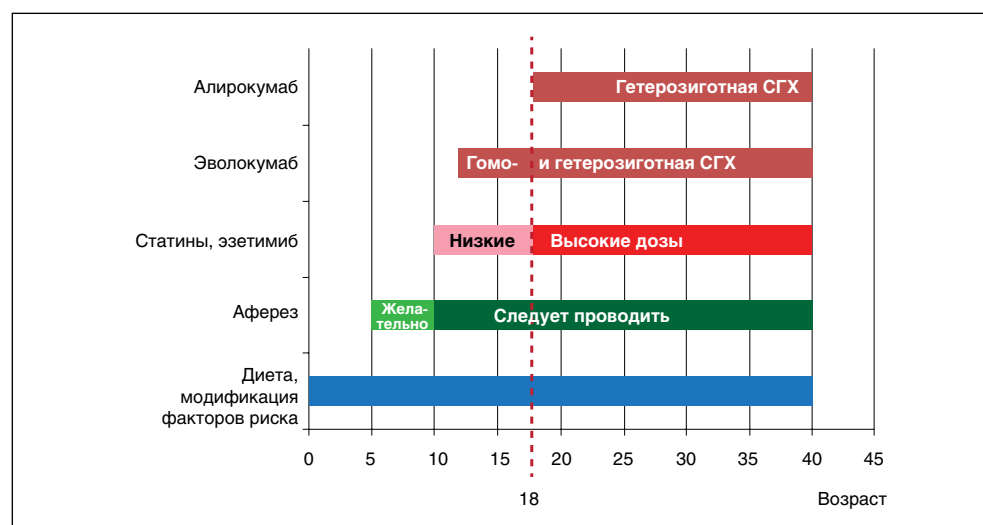


Рис. 2. Схема лечения СГХ начиная с детского возраста



с дислипидемиями (ESC/EAS, 2016), а также Ассоциацией кардиологов Украины (табл. 1).

Также широко применяются более простые диагностические критерии Simon Broome. Основной критерий — уровни холестерина ЛПНП и общего холестерина крови (табл. 2).

При превышении указанных пределов следует уделить внимание сбору семейного анамнеза и поиску внешних проявлений гиперхолестеринемии.

#### Критерии определенной СГХ:

— ксантомы сухожилий или сведения об их наличии у родственников первой или второй степени родства

или

— мутация гена рецептора к холестерину ЛПНП, семейный дефект гена апо-липопротеина В или мутация гена PCSK9 по данным анализа ДНК.

#### Критерии возможной СГХ:

— инфаркт миокарда в семейном анамнезе у родственника второй степени родства в возрасте <50 лет или у родственника первой степени родства в возрасте <60 лет

или

— повышение концентрации общего холестерина в семейном анамнезе >7,5 ммоль/л у взрослых родственников первой или второй степени родства; >6,7 ммоль/л у детей или подростков в возрасте <16 лет.

Эпидемиология СГХ в Украине специально не изучалась. Исследование распространенности факторов сердечно-сосудистого риска в городской популяции, проведенное в г. Днепр, выявило 81 случай повышения уровня холестерина ЛПНП  $\geq 5$  ммоль/л на 1000 населения.

Исходя из общей численности населения (45 млн 553 тыс. жителей по состоянию на 1 января 2013 г.) и данных о распространенности СГХ в мире, можно рассчитать, что в нашей стране — 46 больных с гомозиготной СГХ и около 120 тыс. с гетерозиготной формой СГХ. Однако, учитывая данные упомянутого выше популяционного исследования, в Украине может быть более 2 млн лиц с СГХ.

Специфическое лечение СГХ в настоящее время активно разрабатывается. Принципы помощи пациентам с высоким уровнем холестерина или установленным диагнозом СГХ заключаются в последовательном наращивании гиполипидемической терапии статинами и другими доступными липидоснижающими препаратами для достижения и поддержания целевых уровней холестерина ЛПНП: <2,5 ммоль/л — для взрослых, <3,5 ммоль/л — для детей, <1,8 ммоль/л — при наличии ССЗ.

Важно начинать лечение сразу после постановки диагноза, в идеале — с детства (рис. 2). Базовыми составляющими являются диета и терапия статинами в максимально переносимых дозах. В случае необходимости могут быть назначены эзетимиб, фибраты, никотиновая кислота. Плазмаферез для удаления из крови ЛПНП следует начинать с 5-летнего возраста, но не позднее 8 лет. Процедуры проводятся каждые 1 или 2 нед.

Новые перспективы фармакотерапии тесно связаны с исследованиями и внедрением ингибиторов PCSK9. Их механизм действия отличается от механизма действия статинов. Ингибирование пропротеиновой

конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) предотвращает разрушение рецепторов к ЛПНП. В настоящее время продолжаются клинические испытания двух представителей нового класса: алирокумаба и эволокумаба. В Украине эти препараты еще не зарегистрированы.

В связи с резистентностью к терапии и негативным влиянием на прогноз всех пациентов с подозрением на наследственную гиперхолестеринемию следует направлять в экспертно-консультативный центр для подтверждения диагноза и индивидуального подбора лечения. Единственный такой в Украине центр функционирует на базе отдела дислипидемий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско».

**Член-корреспондент НАМН Украины, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко** актуализировал проблему СГХ у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).



ОКС становится первым клиническим проявлением у многих пациентов с СГХ, которые не знают о своем заболевании. Сведения о встречаемости СГХ в этой группе больных немногочисленны, показатели варьируют в широких пределах, в зависимости от применявшихся критериев диагностики СГХ.

В исследовании EUROASPIRE IV при анализе популяции 7044 пациентов с ИБС из разных европейских стран были получены следующие показатели распространенности СГХ по критериям Dutch Lipid Clinic Network: вероятная (определенная) СГХ — 8,3%, возможная СГХ — 31,6%. Согласно данным многоцентрового когортного исследования, проведенного в Швейцарии (D. Nanchen et al., 2015), среди 4778 пациентов с ОКС из четырех университетских клиник распространенность СГХ составила от 1,6% (вероятная/определенная) до 17,8% (возможная). Когда в анализ включили только 1451 пациента с преждевременным ОКС (у мужчин <55 лет и у женщин <60 лет), то по тем же критериям были получены показатели 4,8 и 47,1% соответственно.

Лектор также привел данные наблюдений в клинике Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско, согласно которым гетерозиготная форма СГХ выявляется ориентировочно у 6% больных ОКС. Около 50% пациентов с ОКС в возрасте до 60 лет имеют на момент поступления нормальный уровень холестерина.

Дальнейший анализ результатов швейцарского исследования предоставил ценную информацию о клинической роли СГХ и возможностях лечения. Так, у пациентов, которые принимали (n=1425) и не принимали статины (n=3353) на момент госпитализации по поводу ОКС, выявляемость СГХ существенно не различалась. Поскольку основным критерием диагностики СГХ является

повышенный уровень холестерина, это свидетельствует о том, что даже терапия статинами не всегда обеспечивает нормализацию липидного профиля у пациентов с СГХ.

Дальнейшее медикаментозное и инвазивное лечение ОКС также не различалось в зависимости от того, сколько баллов набирали пациенты по датским критериям СГХ или шкале Simon Broome. Высокие дозы статинов назначали в 70-78% случаев. Липидный профиль пациентов повторно анализировали через год после ОКС. У пациентов с вероятной/определенной СГХ согласно критериям Dutch Lipid Clinic Network (>5 баллов) целевой уровень холестерина ЛПНП <1,8 ммоль/л достигался только в 4,6% случаев. У пациентов с промежуточными оценками 3-5 баллов (возможная СГХ) данный целевой уровень был достигнут в 22,4% случаев. Действительно, наследственные формы гиперхолестеринемии ставят перед врачами сложную терапевтическую задачу, доступные средства фармакотерапии не дают возможности так быстро снизить уровень холестерина ЛПНП в 3 раза при исходных 6 ммоль/л и выше.

А.Н. Пархоменко обратил внимание на то, что через год после перенесенного ОКС только 10% пациентов прекратили принимать высокие дозы статинов. С учетом того, что эти данные получены в условиях реальной практики, следует констатировать высокую приверженность к гиполипидемической терапии. Трансформируется ли это в улучшение прогноза? В 2016 г. эта же группа авторов опубликована данные о частоте повторных коронарных и сердечно-сосудистых событий у 1369 пациентов с преждевременной ИБС, которых продолжали наблюдать. Было установлено, что даже на фоне интенсивной липидоснижающей терапии частота повторных инфарктов и инсультов была в 2-3 раза выше у пациентов, у которых диагностировали СГХ, по сравнению с больными, которые не отвечали критериям СГХ. Различия между указанными подгруппами по частоте повторных событий начинали проявляться в первые 2-3 мес после первичного ОКС. «Это говорит о том, что у нас есть некоторое время на подбор липидоснижающей терапии у пациентов с СГХ. Мы обязаны с первых суток в стационаре назначить таким пациентам высокие дозы статинов, а в первые 2 мес проконтролировать их эффективность», — заключил А.Н. Пархоменко. Возможно, пациенты с СГХ нуждаются и в оптимизации антитромбоцитарной терапии, однако это предмет будущих исследований.

Основываясь на результатах швейцарского исследования, можно сделать важные выводы для практики:

1. При использовании клинических критериев диагностики СГХ, предлагаемых различными группами экспертов, распространенность СГХ среди пациентов с ОКС достигает 5-6%.

2. Несмотря на то что почти всем пациентам с СГХ при выписке были назначены статины (в основном высокие дозы), немногие достигали рекомендованных целевых уровней холестерина ЛПНП через год после ОКС.

3. У пациентов с СГХ риск развития повторного коронарного события

в течение первого года после ОКС в среднем в 2 раза выше, чем у пациентов без СГХ.

4. Уровень холестерина ЛПНП следует определять с первых суток пребывания больного в стационаре, кроме того, внедрять систематический скрининг на СГХ у пациентов с ОКС. Надлежащее выявление пациентов с СГХ после ОКС необходимо для индивидуализации подходов к лечению гиперхолестеринемии и вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф. Это означает необходимость подбора статинов, обеспечивающих максимальный липидоснижающий эффект, и проведение соответствующей мотивационной работы с пациентами. В настоящее время продолжаются исследования новых липидоснижающих препаратов, которые, возможно, позволят быстрее достигать целевых уровней липидов у пациентов с СГХ.

*В рамках конференции состоялось секционное заседание «Сахарный диабет и дисфункция щитовидной железы — эндокринные предикторы манифестации атеросклероза»*

**Доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии Буковинского государственного медицинского университета, заведующий отделом профилактики эндокринных заболеваний Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины Владимир Иванович Паньків** напомнил о сочетанных кардиометаболических рисках при комор-



бидности ССЗ, сахарного диабета (СД) и заболеваний ЩЖ. Специалист отметил, что для нынешней эпидемиологической ситуации в Украине характерно сочетание ССЗ, СД 2 типа, ожирения, субклинической патологии ЩЖ и состояний, связанных с дефицитом витамина D у значительной части населения. Распространенность СД 2 типа оценивается в 1,5 млн человек, а еще 4 млн не подозревают, что у них есть нарушения углеводного метаболизма. У 40% женщин в возрасте 20-65 лет и у 36% мужчин имеется инсулинорезистентность — универсальный фактор риска для ССЗ и метаболических расстройств. Вся территория Украины относится к йододефицитным регионам, что обуславливает высокую встречаемость заболеваний ЩЖ. Распространенность гипотиреоза в популяции — от 0,1 до 15% (выше у женщин старшего возраста). Среди пациентов с ИБС субклинический гипотиреоз выявляют у 15% женщин и 4,3% мужчин. К этому лектор добавил, что у 93% населения Украины отмечается дефицит витамина D как фактор риска ССЗ и остеопороза.

Профессор В.И. Паньків описал клинический портрет среднего украинца с СД 2 типа: возраст — 50 лет, индекс массы тела — 30 или выше, АГ 1-2 степени, дислипидемия, низкий уровень

Продолжение на стр. 20.



# Многofакторная профилактика атеросклероза и его осложнений: от выбора антигипертензивной терапии до контроля метаболических рисков

Продолжение. Начало на стр. 18.

тестостерона, высокий уровень иммуно-реактивного инсулина, повышен уровень тиреотропного гормона (ТТГ), но при этом человек не предъявляет никаких жалоб. Действительно, как СД, так и другие метаболические расстройства длительное время протекают бессимптомно. В среднем через 7 лет от начала заболевания человек с СД попадает в поле зрения врачей. Инфаркт миокарда часто становится первым сосудистым проявлением метаболического расстройства.

Явные формы гипертиреоза и гипотиреоза также встречаются крайне редко. Чаше диагностируются субклинические формы, индикатором которых является уровень ТТГ. Диапазон нормальных концентраций ТТГ — от 0,4 до 4,0 мЕд/л (при планировании беременности — до 2,5 мЕд/л). Значения от 4,0 до 10,0 мЕд/л соответствуют субклиническому гипотиреозу, >10,0 мЕд/л указывают на манифестный гипотиреоз. Значения <0,1 мЕд/л означают подавление ТТГ, что соответствует гиперфункции ЩЖ.

Гипотиреоз вносит свой вклад в патогенез нарушений углеводно-жирового обмена, АГ, атеросклероза, ускоряя их прогрессирование, появление поражений органов-мишеней, затрудняя лечение. До 13% пациентов с дислипидемиями имеют скрытый гипотиреоз. Лечение гипотиреоза препаратами тиреоидных гормонов способствует нормализации липидного профиля и снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому профильные американские ассоциации рекомендуют проводить скрининг на гипотиреоз у всех пациентов с впервые диагностированной дислипидемией до начала липидоснижающей терапии.

Структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы при гипотиреозе носят системный характер: поражаются миокард, артерии крупного и среднего калибра, микроциркуляторное русло. Для сочетания АГ с субклиническим гипотиреозом характерно повышение пульсового артериального давления — АД (потеря эластичности артерий), нарастание вариабельности систолического и диастолического АД, нарушение суточного ритма систолического АД с увеличением доли нон-дипперов (пациентов, у которых АД не снижается ночью). Субклинический гипотиреоз снижает эффективность лечения АГ. Уровень ТТГ  $\geq 5$  мЕд/л ассоциируется с выявлением скрытой неконтролируемой АГ.

Нередко гипотиреоз сочетается с СД 2 типа, что усугубляет кардиометаболические риски. Профессор В.И. Паньків привел данные собственного исследования 115 пациентов с СД 2 типа и ожирением (72 женщины и 42 мужчины среднего возраста 57,2 года). Первую группу

составили пациенты без тиреоидной дисфункции (N=55), вторую — пациенты с явным или субклиническим гипотиреозом (N=60). В обеих группах выявлена высокая распространенность АГ — 81,9 и 71,7% соответственно. У пациентов с СД и гипотиреозом по сравнению с пациентами первой группы отмечались повышенные показатели массы тела, ЛПНП, более высокая частота развития гипертриглицеридемии. Получена положительная корреляционная связь между уровнями ТТГ и триглицеридов крови.

«Вылечить гипотиреоз или СД нельзя, но можно взять под контроль кардиометаболические риски, увеличить продолжительность жизни больных и повысить ее качество», — отметил профессор В.И. Паньків. Целью лечения должны быть не цифры глюкозы, а профилактика инфарктов, инсультов и других сосудистых осложнений. Это достигается комплексной пожизненной терапией с назначением сахароснижающих, антигипертензивных препаратов, статинов и заместительной терапии L-тироксина при выявлении гипотиреоза.

**Старший научный сотрудник отдела дислипидемий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины Вадим Юрьевич Романов** более детально



рассмотрел проблему кардиометаболических осложнений гипотиреоза с атеросклерозом и ИБС известна более 100 лет. В классических опытах Теодора Бильбота (1829-1894) полное удаление ЩЖ у овец и коз приводило к резкому увеличению уровня холестерина и атеросклерозу артерий, в том числе коронарных.

В общей популяции субклинический гипотиреоз можно выявить у 8% взрослого населения. Особенно часто он встречается у женщин, в возрастной группе старше 60 лет распространенность достигает 20%. Поэтому

тиреоидологические ассоциации США рекомендуют рутинный скрининг функции ЩЖ начиная с 50 лет.

В роттердамском исследовании с участием 1149 женщин среднего возраста 69 лет повышенный уровень ТТГ ассоциировался с двукратным повышением частоты развития инфаркта миокарда и обструкции кальциноза аорты по сравнению с эутиреоидными участницами. Если же высокий уровень ТТГ сопровождался наличием аутоантител к пероксидазе (аутоиммунный тиреоидит — самая частая причина гипотиреоза), то риск развития инфаркта увеличивался еще в 1,5 раза (A.E. Hak et al., 2000).

Согласно данным крупного популяционного исследования, проведенного в Тайване (эндемичный по йодному дефициту регион, более 1800 лиц с субклиническим гипотиреозом, 119 тыс. — с эутиреозом, средний возраст — 40 лет), наличие бессимптомной гипотиреоза ассоциируется с достоверным повышением общей и сердечно-сосудистой смертности (F.Y. Tseng et al., 2012).

Позже подтвердилось, что причиной худшего прогноза у лиц с гипотиреозом является ускоренное прогрессирование коронарного атеросклероза. К неожиданным выводам привел метаанализ зависимости исходов ИБС у пациентов с субклиническим гипотиреозом от возраста: оказалось, что смертность от ИБС при наличии гипотиреоза повышается на 37% у лиц 40-70 лет, а у лиц старше 70 лет риск увеличивается незначительно — на 9% (Razvi et al., 2008).

Предикторами развития и прогрессирования атеросклероза при гипотиреозе являются атерогенная дислипидемия, диастолическая гипертензия, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция, повышение жесткости артериальной стенки, повышенный уровень С-реактивного белка. Поскольку основной причиной гипотиреоза является аутоиммунный тиреоидит, в последнее время изучается вклад в патогенез ИБС и такого фактора, как аутоиммунная агрессия, ведущая к активации провоспалительных цитокинов, свертывающей

системы крови. Рецепторы к ТТГ обнаружены в печени, сонных и коронарных артериях, предсердиях и желудочках сердца. По данным экспериментальных исследований, повышение уровня ТТГ может инициировать пролиферацию гладкомышечных клеток в сонных и коронарных артериях.

В.Ю. Романов представил результаты исследования, выполненного в отделе дислипидемий Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско, которое демонстрирует, как лечение сопутствующего гипотиреоза помогает снизить общий сердечно-сосудистый риск. Из 134 женщин среднего возраста 56,8 года с гипертонической болезнью II стадии, 1-2 степени сформировали четыре группы в зависимости от тиреоидного статуса:

1) 33 женщины с впервые выявленным субклиническим гипотиреозом (средний уровень ТТГ — 5,5 мЕд/л);

2) 32 женщины с субклиническим гипотиреозом, компенсированным приемом левотироксина натрия в средней дозе 76,9 мкг/сут (средний уровень ТТГ — 2,16 мЕд/л);

3) 34 женщины с впервые выявленным манифестным гипотиреозом (средний уровень ТТГ — 10,9 мЕд/л);

4) 35 женщин без патологии ЩЖ (средний уровень ТТГ — 1,6 мЕд/л).

Почти у 90% пациенток с впервые выявленным и манифестным гипотиреозом наблюдалась гиперхолестеринемия. Уровни общего холестерина у пациенток с субклиническим и манифестным гипотиреозом были достоверно выше, чем у женщин с эутиреоидным состоянием и тех, которые получали заместительную гормональную терапию. Корреляционный анализ выявил сильную связь между уровнем ТТГ и уровнями общего холестерина и холестерина ЛПНП. Отсюда можно сделать практический вывод, что у всех женщин с гиперхолестеринемией необходимо исследовать функцию ЩЖ.

Наличие как манифестного, так и субклинического гипотиреоза ассоциировалось с более частым выявлением инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции, которые являются факторами риска раннего развития атеросклероза. Инсулинорезистентность выявлена у 66,7% пациенток 1-й группы и 88,2% пациенток 2-й группы; эндотелиальная дисфункция — у 54,5 и 79,4% соответственно. Также было показано, что наличие тиреоидной недостаточности у женщин с АГ ассоциируется с более выраженной манифестацией ранних маркеров атеросклероза в виде утолщения комплекса интима-медиа общей сонной артерии и снижения лодыжечно-плечевого индекса АД.

Таким образом, у женщин с гипертонической болезнью наличие субклинического или манифестного гипотиреоза ассоциируется с признаками раннего прогрессирования атеросклеротического процесса, что свидетельствует о значительном атерогенном потенциале гипотиреоза еще на доклинической стадии и необходимости назначения терапии левотироксином или консультации эндокринолога.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**





## ПРЕС-РЕЛІЗ

# Препарат Ксарелто® (Xarelto®) компанії «Байер» асоціюється з достовірно нижчим ризиком розвитку кровотеч порівняно з антагоністами вітаміну К (АВК) під час їх застосування на тлі антитромбоцитарної терапії у пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП), яким проводять черезшкірні коронарні втручання (ЧКВ)

• У ході дослідження IIIb фази PIONEER AF-PCI було продемонстровано, що обидві стратегії застосування ривароксабану виявилися більш сприятливими, ніж стратегія використання АВК щодо показника первинної кінцевої точки — клінічно значущих кровотеч.

• У ході дослідження PIONEER AF-PCI під час застосування ривароксабану в дозуванні 15 мг 1 раз на добу в комбінації з клопідогрелем у пацієнтів із неклапанною ФП, яким проводили ЧКВ, спостерігалася істотно менша частота виникнення клінічно значущих кровотеч (відносний ризик на 41% нижчий порівняно з традиційною стратегією застосування АВК у комбінації з подвійною анти-тромбоцитарною терапією).

• Дані були представлені на останньому засіданні Американської асоціації серця (АНА) й опубліковані у The New England Journal of Medicine.

**Місто Берлін, Німеччина, 14 листопада 2016 р.** Компанія «Байер АГ» (Bayer AG) оприлюднила результати дослідження IIIb фази PIONEER AF-PCI, в якому було продемонстровано, що дві різні стратегії застосування перорального інгібітора фактора Ха, препарату Ксарелто® (Xarelto®) (ривароксабан) пов'язані з достовірно меншим ризиком кровотеч порівняно з АВК на тлі антитромбоцитарної терапії у пацієнтів із неклапанною ФП, яким проводять ЧКВ зі стентуванням. Зокрема, у ході рандомізованого дослідження у пацієнтів, котрі отримували ривароксабан у дозі 15 мг 1 раз на добу в комбінації з одним антитромбоцитарним засобом упродовж 12 міс, спостерігалася істотно нижча частота виникнення клінічно значущих кровотеч (зниження відносного ризику на 41%, що відповідає зменшенню абсолютного ризику на 9,9%) порівняно з використанням АВК у комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією. Ривароксабан у дозі 2,5 мг 2 рази

на добу в комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією впродовж 12 міс асоціювався зі статистично достовірним зниженням відносного ризику клінічно значущих кровотеч на 37% (що відповідає зменшенню абсолютного ризику на 8,7%) порівняно з терапією АВК у комбінації з двома антитромбоцитарними засобами. За ефективністю зазначені стратегії лікування не відрізнялися, незважаючи на те що дослідження не передбачало визначення статистично достовірного показника ефективності. Одночасно на підтвердження вищезгаданих результатів у виданні Circulation було опубліковано субаналіз, який виявив суттєве зниження ризику смерті з будь-якої причини та достовірно меншу частоту повторних госпіталізацій серед пацієнтів, що отримували ривароксабан, порівняно з групою хворих, які застосовували АВК.

PIONEER AF-PCI — відкрите рандомізоване дослідження IIIb фази, розроблене з метою визначення безпеки двох стратегій застосування ривароксабану порівняно зі стратегією використання АВК з корекцією доз після ЧКВ зі стентуванням у пацієнтів із неклапанною ФП. До участі в дослідженні PIONEER AF-PCI було залучено 2124 пацієнти з 25 країн світу.

## Про препарат Ксарелто® (ривароксабан)

Ривароксабан — інноваційний пероральний вітамін-К-незалежний антикоагулянт, має найбільшу кількість зареєстрованих показань станом на 1 листопада 2016 р. і доступний під торговою назвою Ксарелто®. Препарат забезпечує ефективний захист пацієнтів від широкого спектра венозних й артеріальних тромбоемболічних ускладнень. Серед них, зокрема:

• Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів із неклапанною ФП та одним чи кількома факторами ризику, такими як застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік  $\geq 75$  років, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі (затверджені показання для дозування 15/20 мг).

• Лікування тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) у дорослих пацієнтів (затверджене показання для дозування 15/20 мг).

• Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) у дорослих пацієнтів (затверджене показання для дозування 15/20 мг).

• Профілактика рецидивів ТГВ і ТЕЛА у дорослих пацієнтів (затверджене показання для дозування 15/20 мг).

• Профілактика венозної тромбоемболії (ВТЕ) у дорослих пацієнтів, яким проводять оперативні втручання з ендопротезування кульшового суглоба (затверджене показання для дозування 10 мг).

• Профілактика ВТЕ у дорослих пацієнтів, яким проводять оперативні втручання з ендопротезування колінного суглоба (затверджене показання для дозування 10 мг).

• У комбінації з ацетилсалicyловою кислотою (АСК) або з АСК та клопідогрелем чи тиклопідіном для профілактики атеротромботичних явищ у дорослих пацієнтів після перенесеного гострого коронарного синдрому з підвищеним рівнем серцевих біомаркерів (затверджені показання для дозування 2,5 мг).

Вищеперелічені показання до медичного застосування лікарського засобу Ксарелто® затверджені регуляторними органами у понад 130 країнах світу.

Антикоагулянти є сильнодіючими лікарськими засобами, які застосовують для профілактики чи лікування серйозних захворювань і потенційно небезпечних для життя станів. Перед початком антикоагулянтної терапії лікар має ретельно оцінити користь та ризики для кожного пацієнта окремо.

Компанія «Байер» приділяє велику увагу питанням відповідального застосування препарату Ксарелто®, у зв'язку з чим її фахівці розробили рекомендації для лікарів із призначення препарату, а також програму «Здоров'я від Байер», що має на меті збільшення доступності до терапії препаратом.

Повна версія знаходиться у відділі комунікацій  
ТОВ «Байер».

## НОВИНИ МОЗ УКРАЇНИ



Міністерство охорони здоров'я затвердило Примірне положення про госпітальний округ, яке визначає організаційні засади діяльності госпітальних округів, а також права та обов'язки органів влади, що співпрацюють у межах госпітального округу.

Як нагадав заступник міністра охорони здоров'я Павло Ковтонюк, госпітальний округ не є окремим організаційно-правовим рівнем організації виконавчої влади, окремою юридичною особою чи суб'єктом господарювання й створюється на підставі критеріїв, установлених Порядком створення госпітальних округів, затвердженим постановою Кабінету Міністрів України № 932 від 30.11.2016 р.

Учасниками госпітального округу є міські (міст обласного значення), районні ради та ради об'єднаних територіальних громад, що здійснюють співпрацю у сфері охорони здоров'я.

Для визначення проблемних питань, координації дій, розроблення пропозицій щодо реалізації на рівні госпітального округу державної політики у сфері охорони здоров'я, а також щодо організації та функціонування медичної допомоги в госпітальному окрузі створюється госпітальна рада. Вона є дорадчим органом, створеним учасниками госпітального округу.

До повноважень госпітальної ради належать вироблення пропозицій, які в подальшому затверджуватимуться учасниками госпітального округу. Зокрема, йдеться про затвердження:

- багаторічного плану розвитку госпітального округу;
- реорганізації й перепрофілювання закладів, що надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу в межах госпітального округу;
- визначення перспективних закладів охорони здоров'я;
- призначення та звільнення керівників закладів охорони здоров'я комунальної власності, розташованих у межах госпітального округу, тощо;
- трансфертів між бюджетами учасників госпітального округу для фінансування програм вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги.

Госпітальна рада розробляє план розвитку госпітального округу на 5 років, який містить щорічні проміжні показники досягнення кінцевих показників результативності й затверджується рішенням місцевих рад — учасників госпітального округу.

План розвитку описує цілі та завдання, принципи та етапи реорганізації мережі закладів охорони здоров'я госпітального округу з метою приведення їх функціональних потужностей (кадрового потенціалу, технічного оснащення) до рівня визначених вимог.

## План розвитку госпітального округу, згідно з наказом, має містити такі пункти:

- коротку описову частину стратегічного розвитку госпітального округу (мета, аналіз поточної ситуації, стратегічні цілі, завдання, шляхи реалізації завдань і досягнення стратегічних цілей, очікувані результати);
- опис маршрутів пацієнтів у межах госпітального округу (наводиться у вигляді окремого додатка);
- оптимальний розподіл функцій щодо надання медичної допомоги між учасниками госпітального округу та визначення видів та обсягу медичної допомоги, що має надаватися закладами охорони здоров'я на його території, відповідно до маршрутів пацієнтів у процесі отримання послуг первинної та вторинної медичної допомоги (наводиться у вигляді окремого додатка);
- перелік перспективних закладів охорони здоров'я округу;
- плани розвитку перспективних закладів охорони здоров'я з оцінкою можливих ризиків і оцінкою відповідних інвестиційних потреб (наводяться в розрізі кожного закладу охорони здоров'я у вигляді окремого додатка) та інші пункти.

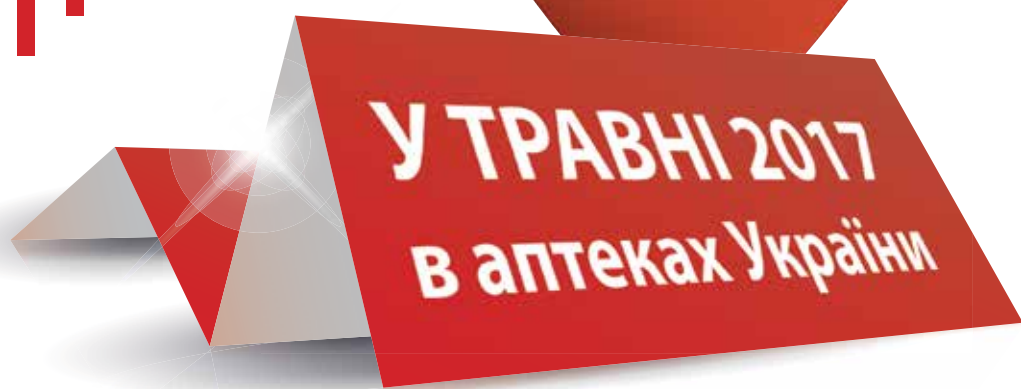
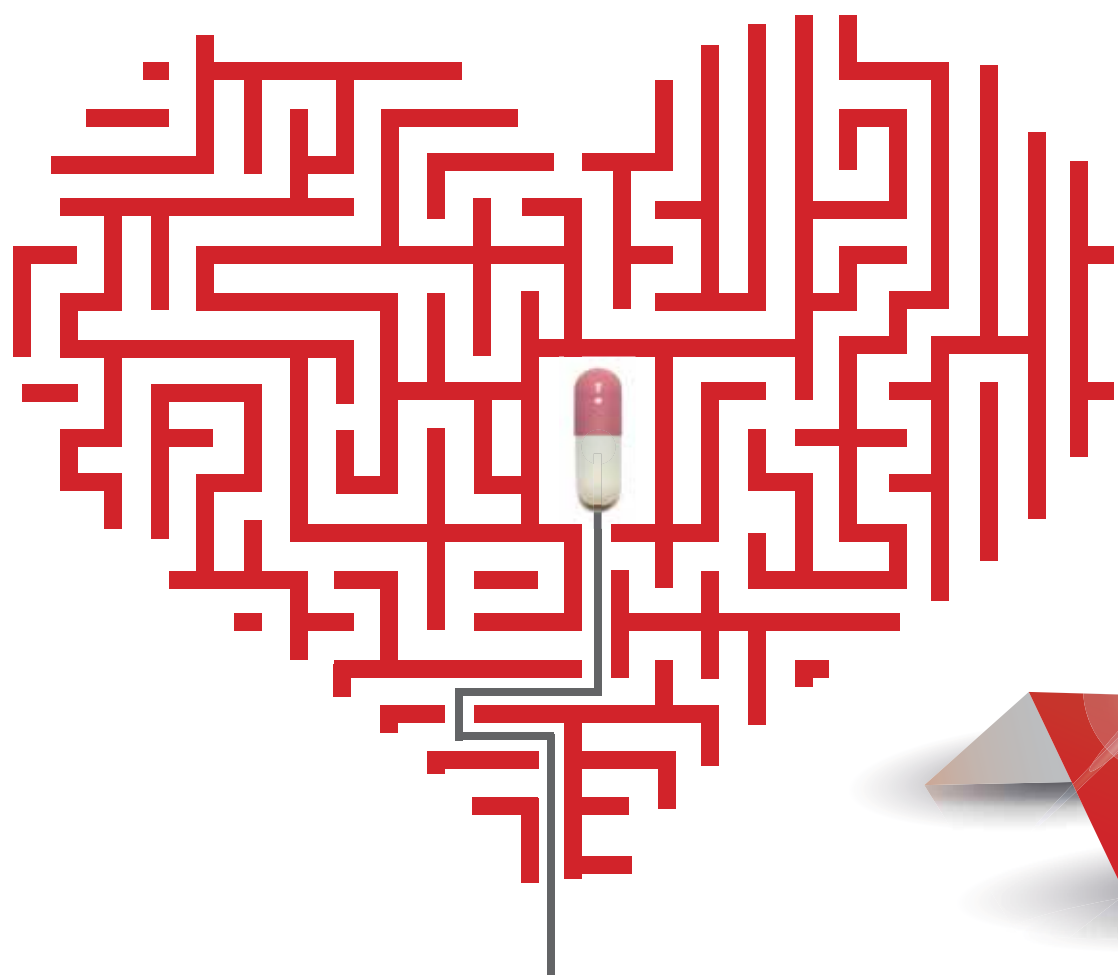
Джерелом фінансування розробленого госпітальним округом багаторічного плану розвитку можуть бути: державний бюджет, місцеві бюджети територіальних громад, недержавні інвестиції, спонсорські й благодійні внески, кошти міжнародної допомоги та інші джерела, не заборонені законодавством України.

Ознайомитися з повним текстом наказу можна за посиланням: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20170220\\_165.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20170220_165.html).



# Інноваційна терапевтична стратегія вторинної профілактики серцево-судинних захворювань

Концепція поліпіл схвалена World Heart Federation<sup>1</sup>



# ТРИНОМІЯ

ацетилсаліцилова кислота • аторвастатин • раміприл

## Простий вихід для підвищення прихильності до терапії<sup>2, 3</sup>



## 3 КОМПОНЕНТИ в 1 КАПСУЛІ<sup>4</sup>

- Зменшення ризику серцево-судинних подій<sup>5</sup>
- Прийом 1 раз на добу<sup>4</sup>
- Економічна доцільність<sup>6</sup>

**Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Триномія. Діючі речовини:** 1 капсула містить 100 мг кислоти ацетилсаліцилової, 21,69 мг аторвастатину кальцію тригідрату (еквівалентно 20 мг аторвастатину) та 2,5 (або 5, або 10) мг раміприлу. **Лікарська форма:** капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, інші комбінації. **Показання:** вторинна профілактика ускладнень з боку серцево-судинної системи в якості замісної терапії, коли забезпечується адекватний контроль при терапії монокомпонентними засобами в еквівалентних терапевтичних дозах у дорослих пацієнтів. **Побічні реакції:** запалення шлунково-кишкового тракту, розлади травлення, дискомфорт у животі, печія, нудота, блювання, біль у шлунку, діарея, запор, метеоризм, мікрокровотеча, пароксизмальний бронхоспазм, сильна задишка, закладеність носа, риніт, назофарингіт, висипання, алергічні реакції, фаринголарингеальний та головний біль, міалгія, артралгія, біль у грудях, кінцівках та спині, набряк суглобів, гіперглікемія, відхилення функціональних проб печінки, підвищення рівня креатинінази та калію в крові, артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, запаморочення, непритомність, стомлюваність. **Протипоказання:** гіперчутливість до компонентів препарату, інших нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) та інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ); астма в анамнезі або інші алергічні реакції, спричинені застосуванням НПЗЗ; гострі пептичні виразки; гемофілія та інші порушення згортання крові; ниркова, печінкова або серцева недостатність важкого ступеня; гемодіаліз; артеріальна гіпотензія; наявне захворювання печінки або постійне підвищення рівня трансаміназ сироватки більш ніж у 3 рази порівняно з нормою, що не має пояснень; вагітність, годування груддю; сумісне застосування з типранавіром, ритонавіром, циклоспорином або метотрексатом; ангіоневротичний набряк в анамнезі; виражений двосторонній стеноз ниркових артерій або в одній функціонуючій нирці. **Фармакологічні властивості:** ацетилсаліцилова кислота необоротно інгібує агрегацію тромбоцитів через ацетилювання циклооксигенази, що необоротно інгібує синтез тромбоксану А<sub>2</sub>; аторвастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази; раміприлат, активний метаболіт проліків раміприлу, інгібує АПФ. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** UA/15408/01/01, UA/15409/01/01, UA/15410/01/01 від 29.08.2016. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження 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. World Heart Federation — Всесвітня федерація серця.

1. Yusuf S. et al. Lancet. 2015 Jul 25;386(9991):399–402. 2. Castellano J.M. et al. Int J Cardiol 2015; 201 (S1):S8–S14. 3. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal (2016) 37, 2315–2381. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Триномія. 5. Kolte D. et al. Expert Opin Investig Drugs. 2016 Sep 22:1–10. 6. Becerra V. et al. BMJ Open. 2015 May 9;5(5):e007111.

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



# Применение полипилл для оптимизации вторичной сердечно-сосудистой профилактики: миссия выполнима?

**Эффективная сердечно-сосудистая (СС) профилактика, несмотря на разработку четких рекомендаций, до сегодняшнего дня остается нерешенной задачей не только в Украине, но и во многих развитых странах с передовыми системами здравоохранения. Как преодолеть пропасть между теорией и практикой и обеспечить реальное внедрение существующих стандартов в повседневную деятельность врачей – кардиологов, терапевтов, специалистов семейной медицины? Этот вопрос мы рассмотрели в рамках круглого стола с участием ведущих украинских кардиологов, и результаты беседы дают надежду на то, что инновационные технологии действительно способны повлиять на ситуацию в области лечения пациентов высокого СС-риска.**



Первые вопросы мы адресовали доктору медицинских наук, профессору кафедры внутренней медицины 3 ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» Елене Акиндиновне Коваль.

**?** Какие проблемы в области СС-заболеваемости наиболее актуальны сегодня в Украине и с чем это связано?

— Украина продолжает занимать лидирующие позиции среди европейских стран по уровню СС-смертности (67% в структуре общей смертности), и серьезных изменений ситуации за последние годы не наблюдается. Это обусловлено широкой распространенностью среди населения важнейших факторов СС-риска (прежде всего артериальной гипертензии (АГ) и гиперхолестеринемии) и отсутствием серьезной борьбы с ними на популяционном уровне. В 2014 г. в Украине было зарегистрировано более 12 млн пациентов с АГ. При этом только 1% из них не имеют дополнительных факторов риска (ФР), а в 61% случаев врачи сталкиваются с наличием трех и более ФР. Таким образом, большинство «обычных» больных АГ, наблюдающихся на уровне первичного звена здравоохранения, относятся к категории высокого риска. Снижение высокого риска возможно только при одновременном воздействии на все ФР, то есть в условиях активной первичной профилактики, но именно этого нам пока не удалось достичь в реальной практике. Более того, на неудовлетворительном уровне остается и вторичная профилактика, и наглядным примером может служить ситуация в области лечения ишемической болезни сердца (ИБС).

**?** Какие группы кардиологических пациентов нуждаются во вторичной профилактике СС-событий?

— Первая группа — это пациенты с ИБС, среди которых необходимо особо выделить больных, перенесших острые коронарные синдромы (ОКС) и инфаркт миокарда (ИМ). Всем известные цифры — 8 млн пациентов с ИБС в целом по стране и всего 50 тыс. случаев ИМ в год — лишь очередной повод обратить внимание на объективизацию диагностики этих заболеваний. И если говорить о распространенности острых форм ИБС, то лучше ориентироваться на данные европейских стран, в которых показатели заболеваемости ИМ в несколько раз превышают таковые в Украине.

Вторичной профилактики требуют также больные с другими клиническими проявлениями атеросклероза — с цереброваскулярной патологией или заболеваниями периферических артерий.

Мероприятия по вторичной СС-профилактике — важный аспект ведения и пациентов с сахарным диабетом (СД), который рассматривается сегодня как эквивалент ИБС.

**?** Какие существуют современные возможности вторичной профилактики СС-заболеваний?

— В первую очередь следует сказать о немедикаментозной коррекции ФР, ведь основой профилактики является здоровый образ жизни: активный двигательный режим, рациональное питание, отказ от курения, снижение уровня стресса. Несмотря на видимую простоту мер по коррекции образа жизни, реализовать их крайне трудно, поэтому в большинстве случаев задача состоит

в правильной многосторонней и, самое главное, постоянной дополнительной фармакологической коррекции ФР.

**!** Вторичная СС-профилактика предполагает назначение антиагрегантной терапии (ацетилсалициловая кислота — АСК), одного или более антигипертензивных препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II) и статина.

Пациентам с ИБС назначаются также бета-блокаторы. Крайне важно, чтобы в схеме вторичной профилактики присутствовали все перечисленные компоненты, ведь только таким образом можно обеспечить влияние на все звенья патогенеза атеросклероза, ИБС и снизить риск СС-осложнений. Это подтверждают и результаты последних крупных исследований. Ference и соавт. в сентябре 2016 г. на конгрессе Европейского общества кардиологов (ЕОК) доложили о результатах масштабного исследования, согласно которым снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на 1 ммоль/л в сочетании со снижением систолического артериального давления (АД) на 10 мм рт. ст. приводит к уменьшению риска СС-событий на 86% в течение жизни. Последние научные данные и огромная доказательная база, обобщенная в обновленных рекомендациях ЕОК по профилактике СС-заболеваний и лечению дислипидемий (2016), убедительно свидетельствуют, что все пациенты высокого СС-риска и тем более пациенты с ИБС должны получать статины вне зависимости от исходного уровня общего ХС, а терапевтической целью лечения является уровень ХС ЛПНП  $\leq 1,8$  ммоль/л или его снижение  $\geq 50\%$ . К сожалению, в реальной практике ряда европейских стран необходимую терапию получают лишь около 29% пациентов, нуждающихся в ней. В Украине ситуация еще более плачевная. По мнению многих экспертов, это является результатом «клинической инерции», которая возникает под влиянием множественных факторов.

**?** Каковы, на Ваш взгляд, причины ситуации, сложившейся в области вторичной профилактики, и какие меры должны предпринимать врачи первичного звена, чтобы изменить ее?

— Одна из главных причин — низкая приверженность пациентов к одновременному приему нескольких препаратов, ведь большинство из них не понимают цели применения таких сложных схем лечения.

Чаще внимание пациентов с ИБС сосредоточено на контроле симптомов стенокардии, и если их удастся купировать в той или иной степени, то убедить больных в необходимости приема еще нескольких лекарственных средств чрезвычайно трудно. Схема лечения, состоящая из четырех-пяти компонентов, к тому же рекомендуемая для пожизненного применения, вызывает суждения о рисках побочных эффектов, дороговизне лечения, невозможности подстроиться под сложный режим приема препаратов. Эти суждения размывают грани необходимого и возможного, по сути ничего не решая и приводя к увеличению риска.

Следует также отметить трудности в восприятии врачами первичного звена многокомпонентных схем лечения пациентов с ИБС. Нельзя не принимать во внимание и условия работы поликлинических учреждений, в которых крайне сложно реализовать подходы, рекомендованные для вторичной СС-профилактики, ведь у врачей просто нет времени на убеждение больных и постоянный контроль соблюдения назначений.

Однако игнорировать возможности эффективного влияния на прогноз и продления жизни пациентам высокого риска недопустимо. Нам следует искать и использовать все способы повышения приверженности больных к полноценной прогноз-модифицирующей терапии. Не снижая усилий по внедрению идеи изменения образа жизни, специалист первичного звена должен предложить эффективный метод профилактики, учитывающий разнонаправленные и основные патологические процессы, но в форме, не вызывающей внутренний, а порой и внешний протест пациента.



Более пристально рассмотреть проблему приверженности ко вторичной СС-профилактике, а также возможные пути ее решения мы попросили заведующую кафедрой кардиологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктора медицинских наук, профессора Веру Иосифовну Целуйко.

**?** Как скоро пациенты, нуждающиеся в приеме прогноз-модифицирующих препаратов, прекращают соблюдать рекомендации врачей и зависит ли приверженность к терапии от течения ИБС и наличия СС-осложнений?

— Как ни парадоксально, но даже для пациентов, перенесших ОКС или ИМ, характерна низкая приверженность к постоянному приему препаратов для профилактики повторных осложнений. Например, M. Solomon и соавт. в исследовании 2014 г. показали, что данная проблема возникает у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST сразу после выписки из стационара. Следствием пренебрежения рекомендациями врачей является развитие повторных событий с высокой вероятностью фатальных исходов. Известно, что у пациентов, перенесших ИМ, отмена даже одного компонента жизнеспасующей терапии приводит к увеличению риска смерти от всех причин — эти данные опубликованы 10 лет назад (Archives of Internal Medicine Journal, 2006) и за прошедший период были неоднократно подтверждены.

В частности, в одном из исследований, проведенном на базе нашей кафедры, было показано, что через 3 года после ИМ 72,3% больных принимают не более двух из четырех-пяти назначенных препаратов. Результаты сравнительной оценки неблагоприятных исходов в данном исследовании продемонстрировали достоверно более низкую частоту развития повторного ИМ, инсульта, нестабильной стенокардии, потребности в реваскуляризации и повторной госпитализации у пациентов, соблюдавших врачебные назначения, по сравнению с теми, кто отменял препараты или нарушал режим их приема (С.А. Строчкова).

**!** Очевидно, что даже через 3 года после перенесенного ИМ у пациентов сохраняется высокий тромбогенный потенциал. При отмене антиагрегантов вновь запускаются механизмы агрегации тромбоцитов, а прекращение приема статинов приводит к угнетению вазопротекторных механизмов, резкому ухудшению функции эндотелия сосудов, активации проатерогенных и воспалительных реакций в сосудистой стенке.

Установлено, что резкая отмена статинов у пациентов, перенесших ОКС, связана с увеличением частоты развития нефатального ИМ и комбинированной конечной точки (ИМ + смерть) на 7-е и 30-е сутки после события (С. Heeschen, 2002). Такие же последствия отмены статинов демонстрируют и результаты регистра GRACE (1999-2002 гг., более 19 тыс. пациентов с ОКС). Эти данные — сильнейший аргумент в пользу необходимости длительного (пожизненного) приема прогноз-модифицирующей терапии.

Продолжение на стр. 24.



# Применение полипилл для оптимизации вторичной сердечно-сосудистой профилактики: миссия выполнима?

Продолжение. Начало на стр. 23.

**?** Что можно сказать о другой стороне проблемы — недостаточной приверженности врачей к назначению многокомпонентной терапии и стремлении назначать препараты в низких дозах?

— В последние годы благодаря проведению активной образовательной работы среди врачей первичного звена мы наблюдаем некоторое улучшение ситуации. Большинство этих специалистов хорошо знают стандарты лечения пациентов с ИБС, однако остаются проблемы, во-первых, с назначением всех компонентов вторичной профилактики и, во-вторых, с назначением правильных доз. В наибольшей степени это относится к статинам, вклад которых в улучшение прогноза при ИБС не менее значим по сравнению с АСК или ИАПФ. Отсутствие статинов в схеме вторичной профилактики, на мой взгляд, следует рассматривать как врачебную ошибку. Однако если АСК большинство врачей применяют достаточно активно, то назначение статинов на уровне первичного звена остается на крайне низком уровне. Кроме того, врачи не всегда понимают, что статины для вторичной профилактики назначаются вне зависимости от уровня холестерина, а выбор дозы должен основываться на степени риска. Согласно современным рекомендациям больные очень высокого риска (а наличие ИБС означает очень высокий риск) нуждаются в назначении высоких доз статинов, и при этом для вторичной профилактики должны использоваться аторвастатин или розувастатин.

**?** Какие дозы препаратов, на Ваш взгляд, чаще назначают наши врачи в реальной практике?

— Недавно в нашей клинике, которая включает 6 кардиологических отделений, было проведено однократное скрининговое исследование с участием 150 пациентов для того, чтобы выяснить, какие статины и в каких дозах назначались этим больным. Полученные результаты свидетельствуют, что пациентам назначали аторвастатин и розувастатин приблизительно с одинаковой частотой. Доза аторвастатина более 40 мг была назначена менее чем в половине случаев, то есть приблизительно каждый четвертый пациент из всех, кому были назначены статины, принимал аторвастатин в дозе не выше 20 мг. Таким образом, в реальной практике используются средние или субмаксимальные дозы статинов, и этот факт демонстрирует, что применение препаратов в невысоких дозах чаще является проблемой врачей, а не пациентов.

Наверное, следует принимать как данность особенности подхода наших врачей к назначению некоторых препаратов, их настороженность и боязнь относительно развития возможных побочных эффектов. Думаю, что постепенно удастся побороть предубежденность в отношении статинов, и этому также будет способствовать накопление положительного клинического опыта. Сегодня же нам, возможно, следует сфокусировать внимание на том, чтобы добиться рутинного назначения статинов всем пациентам высокого и очень высокого риска на длительный срок и, самое главное, минимизировать риск самостоятельной отмены терапии пациентами.

Для этого необходимо назначать препараты с высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности (это относится ко всем компонентам вторичной профилактики) и искать способы уменьшения количества таблеток, которые должен принимать, например, пациент с ИБС. В свое время появление фиксированных антигипертензивных комбинаций стало началом нового этапа в лечении пациентов с АГ и высоким риском, поскольку появилась возможность повысить интенсивность терапии без увеличения количества таблеток.

В настоящее время благодаря появлению комбинированных препаратов, которые содержат два и более лекарственных средств, влияющих на прогноз, перед нами открываются новые возможности для улучшения ситуации в области вторичной СС-профилактики.



О современных возможностях внедрения принципов лечения пациентов с ИБС в широкую клиническую практику рассказал руководитель отдела атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Михаил Илларионович Лутай.

**?** Что означает термин «полипилл» и каковы перспективы данной фармакологической инновации в области СС-профилактики?

— Полипилл — это лекарственный продукт в форме таблеток или капсул, который содержит комбинацию нескольких активных фармацевтических ингредиентов.

Идея создания полипилл для вторичной СС-профилактики была озвучена более 10 лет назад, и наиболее трудными задачами в процессе его разработки были сохранение фармакокинетического профиля каждого компонента и отсутствие физико-химического взаимодействия между ними. На сегодня эти задачи решены, и на украинском рынке скоро появится трехкомпонентная поликапсула (разработка компании Ferrer Internacional, S.A., г. Барселона, Испания), которая уже зарегистрирована и применяется в европейских странах и странах Латинской Америки для проведения вторичной СС-профилактики. Капсула включает ИАПФ рамиприл, аторвастатин и АСК, то есть три препарата, которые обязательно должны использоваться в лечении ИБС.

Появление поликапсулы Trinomia® на международном рынке — результат стратегии, направленной на снижение стоимости длительной вторичной профилактики, упрощение терапии и повышение приверженности пациентов к лечению. Эта стратегия отражена в последней версии рекомендаций ЕОК по профилактике СС-заболеваний в клинической практике. В частности, европейские эксперты рекомендуют оценивать приверженность больных к терапии, выявлять причины нарушения режима приема препаратов и содействовать его соблюдению. Указывается также на возможность использования полипилл и фиксированных комбинаций в схемах лечения с целью повышения приверженности больных к приему лекарственных средств. Повышенное внимание экспертов к проблеме приверженности к лечению обусловлено данными о том, что в реальной жизни большинство врачебных назначений не выполняются. Так, С.А. Jackevicius и соавт. (2002) сообщают о прекращении терапии пациентами через 7 дней после ИМ в 24% случаев; согласно результатам исследования Р.М. Но и соавт. (2006) в первый месяц после выписки 34% больных самостоятельно отменяют один из трех назначенных препаратов, а 12% — полностью прекращают лечение. По данным Национальной ассоциации аптечных сетей США (2010), на каждые 100 назначенных препаратов приходится 48–66 приобретенных в аптеках, и только 25–30 лекарственных средств применяются должным образом. Между тем в недавнем исследовании MINERVA (2016 г., программа AURA) показано, что «частичная» приверженность к комплексной терапии ИАПФ и статинами (нарушение режима приема препаратов, снижение доз, отказ от одного из компонентов) не приводит к снижению риска развития СС-осложнений у больных, перенесших ИМ.

Эти данные демонстрируют, что во вторичной СС-профилактике не может быть компромиссов, и все жизненно важные средства без исключения в адекватных дозах должны присутствовать в схеме медикаментозной терапии. Поэтому использование полипилл очень перспективно в плане повышения эффективности вторичной СС-профилактики, предотвращения большого количества СС-осложнений у пациентов с ИБС и спасения многих жизней.

**?** Каковы дозы препаратов, входящих в состав поликапсулы, и чем обусловлен выбор ИАПФ и статина среди представителей классов?

— Рамиприл представлен в дозах 2,5; 5 и 10 мг. Рамиприл — один из двух ИАПФ, эффективность которых в улучшении прогноза у пациентов с ИБС доказана в рандомизированных клинических исследованиях. Для рамиприла это исследование HOPE, ставшее классикой в области ведения пациентов высокого риска. В исследовании HOPE также показано влияние рамиприла на риск развития СС-осложнений у больных СД. Кроме того, в исследовании AIRE доказана

эффективность рамиприла в снижении уровня смертности среди постинфарктных пациентов. Собственно, доказательная база рамиприла охватывает весь спектр пациентов высокого и очень высокого риска, нуждающихся в профилактике осложнений.

Доза аторвастатина в поликапсуле — 20 мг. Аторвастатин в дозах 10–80 мг/сут обеспечивает снижение уровня ХС ЛПНП (главной терапевтической цели статинотерапии) на 37–55%. Аторвастатин рекомендован европейскими и американскими экспертами для лечения пациентов высокого и очень высокого риска как препарат с выраженным гиплипидемическим эффектом и обширной доказательной базой, которая не имеет себе равных и включает исследования с участием разных категорий пациентов — с ИБС, ОКС, инсультами и другими СС-заболеваниями. Согласно данным регистра GRACE средняя доза аторвастатина в комплексной терапии ИБС составляла 24 мг, и это позволило снизить уровень общей смертности на 43%, коронарной — на 47%, а частоту развития инсультов — на 47%.

Доза АСК составляет 100 мг, что соответствует современным международным рекомендациям по проведению антитромбоцитарной терапии у пациентов с ИБС, а также после перенесенного ИМ и стентирования коронарных артерий. Именно низкие дозы АСК обеспечивают сохранение оптимального соотношения польза/риск при ее длительном применении, что и было продемонстрировано во многих экспериментальных и клинических исследованиях. Сегодня АСК — наиболее доступный антитромбоцитарный препарат, который многие годы остается в первой линии лечения ИБС и роль которого во вторичной СС-профилактике не подвергается сомнению.

Таким образом, каждый из препаратов, включенных в состав поликапсулы Trinomia®, имеет впечатляющую доказательную базу в области вторичной СС-профилактики, и сегодня использование в полной мере потенциала главных ее компонентов становится как никогда реальным.

**?** Доказана ли биоэквивалентность поликапсулы Trinomia® отдельным компонентам и является ли ее применение экономически эффективным?

— Поликапсула Trinomia® — первая в своем классе, для которой в ходе рандомизированного открытого контролируемого перекрестного исследования доказана биоэквивалентность отдельным компонентам в соответствующих дозах (J.M. Castellano, G. Sanzet et al., 2015). Кроме того, в 2015 г. в ходе исследования DIANA (Великобритания) с участием пациентов с ИМ продемонстрирована экономическая эффективность поликапсулы, обусловленная повышением приверженности больных к лечению на 20% по сравнению с приемом рамиприла, аторвастатина и АСК в виде монопрепаратов. Исследователи также отметили, что использование полипилл может предупредить 47,3 фатальных и нефатальных СС-заболеваний на 1000 пациентов в течение 10 лет, а каждое увеличение доли приверженных к терапии пациентов на 10% будет дополнительно предотвращать 6,7% СС-заболеваний. Безусловно, снижение частоты развития тяжелых СС-осложнений означает уменьшение затрат со стороны государства на лечение пациентов.

В ходе обсуждения вопросов вторичной СС-профилактики и роли современных фармацевтических инноваций в снижении СС-риска на популяционном уровне участники круглого стола сделали следующие выводы:

— Эффективная вторичная СС-профилактика является нерешенной проблемой во всем мире, и одним из главных препятствий для реализации современных стратегий, направленных на улучшение прогноза пациентов с ИБС, является их низкая приверженность к длительной терапии.

— Мощным двигателем концепции повышения эффективности вторичной профилактики является применение поликапсул, в состав которых входят прогноз-модифицирующие препараты. Создание поликапсул ориентировано на обеспечение выполнения пациентами врачебных рекомендаций.

— Полипилл Trinomia® — единственный препарат в своем классе, при создании которого были решены вопросы взаимодействия компонентов и доказана биоэквивалентность монокомпонентным средствам.

— В краткосрочной перспективе использование полипилл является экономически обоснованным для общественного здравоохранения с учетом снижения затрат как на проведение СС-профилактики, так и на лечение возникающих при ее отсутствии СС-заболеваний.

— Использование полипилл, включающего три основных препарата, обязательных для лечения пациентов с ИБС, — это шанс кардинально изменить ситуацию, которая сложилась в Украине в области лечения данного заболевания.

Подготовила Наталья Очеретяная

Статья напечатана при поддержке ТОВ «Такеда Украина».

UA/XMP/0217/0001





С.М. Стаднік, к. мед. н., Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів

# Взаємозв'язок тяжкості ХСН зі станом когнітивних функцій у пацієнтів з ФП

**Вивчення впливу порушень серцевого ритму та провідності на когнітивну функцію має особливе значення у кардіоневрології, оскільки саме ці розлади відіграють суттєву роль у розвитку когнітивного дефіциту. Особливу увагу приділяють ролі фібриляції передсердь (ФП), яку діагностують в 1% дорослого населення.**

Розвиток хронічної серцевої недостатності (ХСН), збільшення ризику раптової серцевої смерті, емболічні церебральні ускладнення, погіршення перебігу післяінсультного періоду, стійка інвалідизація — усе це є наслідком втрати синусового ритму. ФП сприяє п'ятиразовому збільшенню ризику інсульту, і один із п'яти інсультів пов'язаний із цією аритмією. Ішемічні інсульти при ФП часто завершуються детальним наслідком, а пацієнти, що вижили, мають вищий відсоток інвалідизації й частіше страждають від рецидивів, ніж пацієнти з іншими причинами інсульту. Разом із тим сама специфіка хвороби (клінічні прояви, наслідки, характер лікування) визначає її істотний вплив на актуальну життєву ситуацію, інтелект та систему особистісних стосунків хворого. ФП вважають чинником, пов'язаним із когнітивними розладами (КР), що розвиваються як унаслідок перенесеного інсульту, так і не пов'язаних з ним.

За інших рівних умов пацієнти з ФП гірше виконують нейропсихологічні тести на пам'ять, мислення, зорово-просторові функції, ніж особи з нормальним серцевим ритмом. Більше того, наявність ФП пов'язана з частішим розвитком деменції. КР при ФП можна пояснити зниженням серцевого викиду та мозкової перфузії, а також підвищенням ризику розвитку тромбоемболії. Показано, що навіть транзиторна зупинка кровообігу внаслідок важкого порушення ритму спроможна запустити або прискорити патологічні процеси, пов'язані з розвитком хвороби Альцгеймера, зокрема, сприяти відкладанню амілоїда у гіпокампі.

Крім того, існує тісний зв'язок між КР та ХСН. Навіть з урахуванням усіх додаткових чинників (вік, артеріальна гіпертензія (АГ), цереброваскулярні захворювання) результати аналізу за короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE) у пацієнтів із ХСН були в середньому на 1 бал нижче, ніж у літніх осіб із захворюваннями серця без ХСН. У пацієнтів із найбільш тяжкою ХСН, які потребували пересадки серця, різниця за MMSE досягала 2 балів, тоді як після успішної трансплантації зафіксовано істотний регрес КР. Також встановлено, що в тривалій (9-річній) перспективі ХСН асоційована із 80% підвищенням ризику деменції та хвороби Альцгеймера. Про зв'язок між когнітивною дисфункцією та ХСН свідчить той факт, що серед пацієнтів із КР частіше виявляється ХСН, ніж серед когнітивно збережених осіб. Зниження церебральної перфузії при ХСН може бути опосередковане розвитком ураження білої речовини (лейкоенцефалопатії) або атрофією медіальних відділів скроневих часток, які можуть бути особливо чутливими до гіпоксії та гіперперфузії. В ході недавнього дослідження показано, що саме атрофія медіальних відділів скрової частки найкраще корелює із КР, тоді як з лейкоенцефалопатією пов'язані вираженість депресії і тривоги. Важливими чинниками, що сприяють ішемічному пошкодженню мозку у пацієнтів з ХСН, можуть бути зниження цереброваскулярної реактивності, нейрогуморальні порушення, тромбоемболія, надмірне зниження рівня артеріального тиску (АТ) у зв'язку із застосуванням гіпотензивних засобів.

Найбільш виражена форма дисфункції головного мозку, що розвивається у пацієнтів із тяжкою ХСН, трактується як кардіальна енцефалопатія і проявляється когнітивною дисфункцією з брадифренією, порушенням уваги та інших регуляторних процесів, апатико-абулічним синдромом. При цьому КР зазвичай виявляють, якщо фракція викиду лівого шлуночка (ЛШ) стає <30%. Механізм розвитку когнітивної дисфункції у таких випадках може бути пов'язаний зі зниженням діастолічного спорожнення серця, що призводить до підвищення тиску у венозній системі. Це, у свою чергу, спричиняє затримку рідини в організмі, переповнення інтракраніальних венозних синусів та яремних вен. Унаслідок цього може спостерігатися порушення абсорбції цереброспінальної рідини

та її накопичення у субарахноїдальному просторі, мозкових цистернах (зовнішня гідроцефалія) й іноді в мозкових шлуночках (внутрішня гідроцефалія). У свою чергу, це порушує перфузію головного мозку, чому також сприяє зниження серцевого викиду. Додатковим чинником може бути і гіпоксія, спричинена порушенням кровообігу в малому колі.

У ході проведених досліджень виявлено, що судинна деменція у хворих із ХСН здебільшого розвивається за типом амnestичного та псевдопаралітичного недоумства. У першому випадку фіксують виражене послаблення пам'яті на поточні події. При другому типі судинної деменції на тлі монотонно доброзичливого настрою КР проявлялися нерізкими мnestичними порушеннями, пов'язаними з помітним зниженням критичних можливостей. Так, спостерігається тенденція до мінімізації тяжкості проявів ХСН. Особливо високий ризик розвитку КР спостерігається при поєднанні ХСН з АГ, при цьому страждають як загальний стан когнітивної сфери, так і окремі когнітивні функції: пам'ять, увага, регуляторні процеси.

Результати нейропсихологічного тестування, дослідження церебрального кровотоку у пацієнтів із ХСН на тлі серцево-судинної патології, зокрема ФП, вважаються суперечливими. Подібні розбіжності зумовлені неоднорідністю груп хворих із ФП і ХСН. Необхідно враховувати вік обстежуваних, освіту, стать, етіологію захворювань, вираженість клінічних проявів, тип дисфункції ЛШ, супутні захворювання, проведenu терапію. Дослідження когнітивних функцій у хворих із ФП і ХСН утруднено у зв'язку з браком ефективних методик нейропсихологічного тестування, придатних для зазначених груп пацієнтів. Під час досліджень рідко застосовують системний підхід в оцінці когнітивних функцій у цих категорій пацієнтів.

Отже, починати вивчення особливостей порушень когнітивних функцій при ХСН на тлі ФП доцільно у пацієнтів молодого та середнього віку, що не мають супутньої патології, яка спроможна значною мірою вплинути на когнітивні функції та показники мозкового кровотоку. Включення в дослідження пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, у яких величина серцевого викиду (СВ) безпосередньо залежить від останньої, дасть змогу з великою ймовірністю підтвердити або спростувати зв'язок величини СВ із параметрами мозкового кровотоку та вираженістю КР. Застосування низки нейропсихологічних методик, що дадуть змогу провести системну оцінку когнітивних функцій, сприятиме виявленню особливостей КР у пацієнтів із ХСН на тлі ФП, а також дасть змогу виявити закономірності їх змін при збільшенні вираженості серцевої недостатності. Отже, вивчення зв'язку ФП у поєднанні з ХСН із когнітивними порушеннями є актуальним і методично можливим.

З метою вивчення взаємозв'язку тяжкості ХСН з КР у пацієнтів з ФП ми провели аналіз результатів обстеження 107 пацієнтів із персистуючою або пароксизмальною формою ФП. Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні в клініках кардіології та неврології Військово-медичного клінічного центру Західного регіону Міністерства оборони України (м. Львів).

## Результати дослідження та їх обговорення

Проведене дослідження продемонструвало, що в обох досліджуваних групах в клінічній картині переважали КР. Достовірно рідше траплялися цефалгічний синдром, розлади координації рухів, тяжка особистісна та реактивна тривога.

Дані нейропсихологічного дослідження засвідчили, що в пацієнтів із ФП у поєднанні з ХСН ІІІ ФК виявлено більш виражені КР, що проявлялося достовірно ( $p < 0,05$ ) різницею сумарних показників основних нейропсихологічних тестів (КШОПС,

БЛД, ШДМ), а також субтестів «пам'ять» і «орієнтування», більшості субтестів БЛД і ШДМ.

Якісний аналіз нейропсихологічної симптоматики засвідчив, що в основі КР при ФП у поєднанні з ХСН лежать дизрегуляторні механізми й недостатність нейродинамічної складової когнітивної діяльності. Це підтверджується достовірною ( $p < 0,05$ ) різницею від контрольної групи показників уваги, швидкості мови, сумарного бала і показників концептуалізації, динамічного праксиса БЛД, субтесту «концептуалізації» ШДМ.

Наявність КР підтверджувалася достовірно ( $p < 0,05$ ) різницею показників уваги, швидкості мови та пам'яті. Порушення пам'яті при ФП у поєднанні з ХСН характеризувалося головним чином недостатністю вільного відтворення при збереженні відтворення з підказкою.

Порушення пам'яті за результатами тесту «12 слів» спостерігалися у пацієнтів із ХСН І ФК, але значно меншою мірою. У цих пацієнтів семантичні підказки були ефективні, а показник відстроченого відтворення із підказкою достовірно не відрізнявся від контрольних даних. Виражених порушень орієнтування, просторових функцій мови, концептуалізації, номінаційної функції мови, а також первинних порушень пам'яті та розладів повсякденної життєвої активності у пацієнтів із ХСН І ФК виявлено не було. Отже, у пацієнтів із ФП у поєднанні з ХСН І ФК спостерігалися порушення нейродинамічної складової когнітивної діяльності, що не досягали за своєю клінічною значущістю виражених КР і не впливали на професійну та соціальну активність.

У пацієнтів із ХСН ІІ-ІІІ ФК порушення пам'яті були більш виражені. Ці учасники відрізнялися від контрольної групи за всіма параметрами тесту Гробера і Бушке, а за показниками відстроченого відтворення (вільного, і що особливо важливо, з підказкою) — і від показників пацієнтів із ХСН І ФК. Також фіксували порушення номінаційної функції мови й просторових функцій. Останні найбільш чітко проявлялися під час виконання тесту малювання годинника.

У пацієнтів основної групи частіше спостерігалися симптоми депресії, тривоги й неспецифічний психологічний дистрес; 36,6% учасників цієї групи було складно контролювати свої емоції — вони починали раптово плакати, сміялися без будь-якої причини.

Пацієнти контрольної групи (ХСН 0), у яких були зафіксовані КР, добре усвідомлювали їх: переважна більшість хворих при активному опитуванні повідомляли про погіршення пам'яті та розумової працездатності, скаржилися на головний біль дифузного характеру, запаморочення, поганий сон, дратівливість, зниження пам'яті, періодичне відчуття болю у ділянці серця.

Усупереч сучасним уявленням про часті афективні порушення у пацієнтів із серцево-судинною патологією рівень депресії у хворих основної та контрольної груп був низьким ( $17,6 \pm 1,4$  бала і  $15,8 \pm 1,6$  бала відповідно). Проте, як і інші хронічні соматичні хворі, всі пацієнти були високотривожними (особистісна тривожність у пацієнтів основної групи становила  $44,8 \pm 1,5$  бала і  $42,3 \pm 1,7$  бала у хворих контрольної групи). Ситуативна (реактивна) тривога (тобто афективна реакція на події, що відбуваються в даний момент, як-от перебування в стаціонарі, загострення захворювання) була більш виражена в основній групі ( $47,5 \pm 1,5$  бала проти  $41,2 \pm 1,8$  бала у контрольній групі;  $p < 0,01$ ), що, швидше за все, може бути відображенням переживань хворих із великими функціональними порушеннями та меншою переносимістю фізичних навантажень. У 45 (63,4%) пацієнтів основної групи виявлено астенію за шкалою астенічного стану.

Зафіксовано достовірне наростання симптомів тривоги у хворих із ХСН у поєднанні з ФП. Встановлено, що ступінь особистісної



С.М. Стаднік

тривоги зростає у міру підвищення ФК ХСН, а реактивна тривога, залишаючись достовірно вищою у пацієнтів основної групи, серед підгруп із різним ФК ХСН достовірно не відрізнялася.

Сильний і достовірний зв'язок ( $r = 0,87$ ;  $p < 0,05$ ) було встановлено між групою показників, що характеризують ХСН, і результатами когнітивних тестів, причому найбільше значення мали кінцево-сistolічний розмір лівого передсердя — з одного боку, і здатність до концентрації уваги — з іншого. За допомогою парного кореляційного аналізу були встановлені негативні зв'язки середньої сили між ФК ХСН і КШОПС і БЛД, позитивні достовірні зв'язки виявили між ФВ ЛШ і тестом малювання годинника та між кінцево-сistolічним розміром лівого передсердя і точністю виконання тесту «недомальовані предмети». Отже, чим вищим був ФК ХСН, чим нижчою величина ФВ ЛШ і чим більшими були розміри лівого передсердя, тим гіршими виявилися результати тестів, а тяжкість ХСН у цілому була пов'язана з когнітивними здібностями.

Суттєвого взаємозв'язку між результатами когнітивних тестів і віком, статтю, «стажем» ХСН, наявністю перенесеного інфаркту міокарда у досліджуваних встановлено не було, що, очевидно, зумовлено особливостями відбору хворих: вік не старше 65 років, а також виключення пацієнтів із захворюваннями і станами, здатними самостійно спричинити пошкодження головного мозку. Встановлені взаємозв'язки підтверджують можливість застосування вибраних тестів для оцінки когнітивних функцій головного мозку у хворих із ХСН у поєднанні із персистуючою та пароксизмальною формою ФП.

## Висновки

1. Когнітивна дисфункція є найбільш частим неврологічним розладом у пацієнтів із персистуючою або пароксизмальною формою ФП і виявляється у 91,5% хворих із ХСН ІІІ ФК, у 84,5% — із ХСН ІІ ФК, у 70,4% пацієнтів із ХСН І ФК і у 63,9% хворих без ознак ХСН. Когнітивні розлади не досягають ступеня деменції. ФП без ХСН і з ХСН І ФК частіше супроводжується легкими КР (47,2-49,3% випадків), а ХСН ІІ-ІІІ ФК на тлі ФП — помірними КР (47,9-63,4% випадків).

2. У структурі КР переважають зниження концентрації уваги, порушення пам'яті за типом недостатності відтворення й порушення зорово-просторового сприйняття. Результати якісного нейропсихологічного аналізу свідчать про недостатність нейродинаміки як про провідний механізм формування КР, що вказує на патогенетичну роль дисфункції стовбурово-підкіркових структур.

3. КР при персистуючій або пароксизмальній формі ФП супроводжуються емоційно-поведінковими порушеннями, насамперед у вигляді підвищеного рівня тривоги. Збільшення останнього при ХСН на тлі ФП супроводжується одночасним наростанням вираженості КР, що свідчить про наявність причинно-наслідкового зв'язку між когнітивними та емоційно-поведінковими розладами.

4. Серед пацієнтів молодого й середнього віку із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ І-ІІІ ФК на тлі персистуючої або пароксизмальної форми ФП з метою ранньої діагностики КР слід виконувати розширене нейропсихологічне тестування, що охоплюватиме оцінку уваги, пам'яті, виконавчих функцій, швидкості переробки інформації. Виявлені у пацієнтів із ФП і ХСН когнітивні та афективні розлади можна розглядати як основні мішені додаткового спеціалізованого втручання неврологів та психотерапевтів, спрямованого на індивідуалізацію та підвищення ефективності лікування.



# Дні аритмології в Києві: нові ідеї і технології інтервенційного лікування аритмій серця

17-18 листопада 2016 г. на базі київського Інституту серця состоялась традиційна конференція «Дні аритмології в Києві», організована Асоціацією аритмологів України спільно з Всеукраїнською асоціацією спеціалістів по аритмології і електрофізіології серця і Національною медичною академією післядипломного освіти ім. П.Л. Шупика. В течение двох днів проведені пленарне засідання «Современные технологии диагностики и интервенционного лечения аритмий», симпозиум по антитромбоцитарной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), мастер-классы ведущих специалистов по ведению пациентов с нарушениями ритма и коморбидными заболеваниями. Две центральные темы научной программы – профилактика внезапной кардиальной смерти (ВКС) у пациентов с желудочковыми тахикардиями (ЖТ) и оптимизация лечения ФП. По теме ЖТ и ВКС выступили представители ведущих центров интервенционной кардиологии – Института сердца МЗ Украины (А.Н. Грицай), Национального института сердечно-сосудистой хирургии (НИССХ) им. Н.Н. Амосова (В.П. Залевский, А.З. Параций), Института общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины (Д.Е. Волков).

ЖТ ответственны за 62% случаев ВКС в популяции. Несмотря на некоторые успехи, связанные с установкой дефибрилляторов в общественных местах и транспорте в некоторых странах, низкая выживаемость при внезапной остановке кровообращения определяет приоритетность первичной профилактики аритмической ВКС – напомнил слушателям заведующий отделением нарушений ритма сердца ГУ «Институт сердца МЗ Украины», кандидат медицинских наук Александр Николаевич Грицай.



Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сердечная недостаточность (СН), особенно в постинфарктный период, являются самыми частыми причинами развития опасной ЖТ и фибрилляции желудочков (ФЖ), а низкая фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) остается единственным достоверным предиктором ВКС. Золотым стандартом

первичной профилактики в настоящее время является имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД), показанный всем пациентам с ФВЛЖ  $\leq 35\%$  и симптомами СН, которые сохраняются несмотря на адекватную медикаментозную терапию.

В отношении использования аппаратных и интервенционных методов лечения желудочковых аритмий в нашей стране мало что изменилось за последние годы. Несмотря на экономические трудности, с 2014 г. не прослеживается тенденции к уменьшению количества выполненных имплантаций кардиостимуляторов, ИКД, а также процедур катетерной абляции, но их количество еще очень далеко от реальных потребностей и показателей большинства европейских стран в пересчете на численность населения – отметил А.Н. Грицай.

В это же время в западном мире продолжается технологическая эволюция кардиостимуляции в сторону удешевления, продления срока службы устройств, повышения надежности контроля аритмий и безопасности процедур имплантации. ИКД V поколения позволяют приблизить операцию имплантации по сложности и травматичности к операции имплантации постоянного водителя ритма с использованием местной анестезии. Срок службы устройства приближается к 10 годам, а эффективность в купировании приступов ЖТ и профилактике ВКС – к 100%.

Профессор кардиологии Джеффри Андерсон (Университет Юта, США) представил в своем докладе две инновационные технологии беспроводной кардиостимуляции.



Первая – миниатюрное устройство Nanostim, которое имплантируется непосредственно в правый желудочек через эндоваскулярный доступ. Такой способ установки устраняет проблемы, связанные со смещением электродов или инфицированием. Согласно итогам исследования

LEADLESS II аппарат был одобрен Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA), и на данный момент в США и других странах

имплантировано уже более 1400 таких устройств. По мнению профессора Дж. Андерсона, это подходящий вариант для тех пациентов, которым показана одноканальная стимуляция правого желудочка (VVI-R). К сожалению, в ноябре 2016 г. исследования были приостановлены из-за того, что 7 устройств потеряли связь с внешним программатором по причине проблем с батареей.

Вторая технология – ИКД с подкожными электродами (S-ICD) – также показала многообещающие результаты в клинических исследованиях. Это перспективная разработка для молодых пациентов с кардиомиопатиями, генетическими аритмогенными заболеваниями миокарда, которым требуется защита от ВКС без функции водителя ритма.

Вместе с тем все специалисты признают, что ИКД – это «подушка безопасности», которая должна срабатывать как можно реже на фоне оптимально подобранной медикаментозной терапии ЖТ и основного заболевания сердца. Успешная катетерная абляция аритмогенного субстрата также не всегда означает радикальное устранения риска. Заведующий отделением ультразвуковой и клинично-инструментальной диагностики и мини-инвазивных вмешательств Института общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины, кандидат медицинских наук Дмитрий Евгеньевич Волков в докладе



«Желудочковые аритмии: абляция или устройства?» отметил, что ИКД и абляция – взаимодополняющие, но не самостоятельные методы лечения ЖТ. Постинфарктные аритмии лучше поддаются абляции, чем неишемические. В то же время постинфарктные ЖТ – самые опасные для жизни. Поэтому даже при возможности выполнения

абляции необходимо имплантировать ИКД для профилактики ВКС, если пациент соответствует показаниям.

По-видимому, ИКД не являются универсальным средством долгосрочной профилактики ВКС для всех категорий больных со сниженной ФВЛЖ. Так, исследование DANISH, опубликованное в октябре 2016 г., не подтвердило пользы от имплантации ИКД в целях первичной профилактики ВКС пациентам с СН неишемической этиологии (не снижалась общая смертность).

Польза от ИКД сомнительна, если устройство срабатывает слишком часто. Частые дефибрилляторные разряды указывают на более тяжелое состояние больного и необходимость комплексного подхода (перепрограммирование ИКД, оптимизация медикаментозной терапии, рассмотрение возможности абляции).

В завершение Д.Е. Волков отметил парадоксы лечения ЖТ в Украине. Вопросы качества жизни важнее выживаемости: при отсутствии симптомов скрытая угроза в виде эпизодов ЖТ игнорируется. Абсолютное большинство пациентов получают в лучшем случае только антиаритмическую терапию. При практически полном отсутствии первичной и вторичной профилактики с помощью ИКД пациенты умирают внезапно и рано, не успевая попасть в поле зрения электрофизиологов. Отсюда замкнутый круг: мало ИКД – мало абляций.



В унисон прозвучал доклад Алексея Зиновьевича Парация (лаборатория электрофизиологических, гемодинамических и ультразвуковых методов исследования с рентгеноперационной НИССХ им. Н.Н. Амосова), в котором специалист развенчивал мифы о работе



ИКД и затронул вопросы оптимального программирования устройства. Дефибрилляция – не основная функция ИКД. В идеале высокоэнергетические шоковые разряды для прерывания ФЖ наносятся редко. В остальное время устройство работает как антибрадикардический (при необходимости) и антитахикардический стимулятор, устраняя начинающиеся эпизоды

ЖТ сериями низкоэнергетических импульсов. Вместе с тем, как показал анализ серии исследований, неоправданно частые разряды сами по себе не ассоциируются с повышением смертности. «Частые разряды ИКД не убивают миокард, его убивает основное заболевание, которое нужно адекватно лечить. Для продления жизни пациента используйте все возможности терапии бета-блокаторами, антиаритмиками и предложите абляцию, если это возможно», – резюмировал докладчик.

Заведующий лабораторией электрофизиологических, гемодинамических и ультразвуковых методов исследования с рентгеноперационной НИССХ им. Н.Н. Амосова Борис Богданович Кравчук представил последние данные о предикторах успеха радиочастотной абляции по поводу ФП.



На сегодняшний день ФП остается одной из наиболее устойчивых к катетерному лечению аритмий, несмотря на почти 20-летнюю историю совершенствования технологии. Докладчик привел усредненные данные литературы с 2003 г. по сегодняшний день: при пароксизмальной ФП успешность первой процедуры составляет 60-100%, а частота рецидивов – до 40% в течение 5 лет; при персистирующей ФП – 40-70% и 60-100% соответственно.

Метаанализ 13 исследований, опубликованный в 2013 г. (A.N. Ganesan et al.), выявил наиболее значимые факторы, предрасполагающие к низкой вероятности удержания синусового ритма: дилатация левого предсердия, старший возраст пациента, длительный анамнез ФП,





персистирующая ФП, наличие гипертонической болезни, клапанной патологии, ИБС, хроническая СН, ишемическая дилатационная кардиомиопатия.

Последняя публикация на эту тему вышла в ноябре 2016 г. В совместном исследовательском проекте американских и британских кардиологов (R.A. Winkle et al.) на основе шести параметров и факторов риска была разработана шкала СААР-АФ (табл.).

| Таблица. Шкала СААР-АФ: чем больше баллов, тем выше риск рецидива ФП после абляции |                                                                                                       |       |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|                                                                                    | Факторы риска                                                                                         | Баллы |
| C                                                                                  | Coronary artery disease – ИБС                                                                         | 1     |
| A                                                                                  | Atrial diameter – диаметр левого предсердия, см:                                                      |       |
|                                                                                    | <4                                                                                                    | 0     |
|                                                                                    | 4-4,5                                                                                                 | 1     |
|                                                                                    | 4,5-5                                                                                                 | 2     |
|                                                                                    | 5-5,5                                                                                                 | 3     |
|                                                                                    | ≥5,5                                                                                                  | 4     |
| A                                                                                  | Age – возраст пациента:                                                                               |       |
|                                                                                    | <50                                                                                                   | 0     |
|                                                                                    | 50-60                                                                                                 | 1     |
|                                                                                    | 60-70                                                                                                 | 2     |
|                                                                                    | ≥70                                                                                                   | 3     |
| P                                                                                  | Persistent AF – персистирующая ФП                                                                     | 2     |
| A                                                                                  | Antiarrhythmics failed – количество антиаритмических препаратов, которые пациент принимал до абляции: |       |
|                                                                                    | Ни одного                                                                                             | 0     |
|                                                                                    | 1-2                                                                                                   | 1     |
|                                                                                    | >2                                                                                                    | 2     |
| F                                                                                  | Female gender – женский пол                                                                           | 1     |
|                                                                                    | Максимальное количество баллов                                                                        | 13    |

Тестирование шкалы на когорте 937 пациентов, которым предстояла абляция по поводу ФП, подтвердило ее способность предсказывать двухлетние исходы. При оценках до 4 баллов включительно 90% пациентов и более оставались на синусовом ритме в течение двух лет после абляции. При оценке выше 10 баллов успешность процедуры составляла около 50%.

Подводя итоги, Б.Б. Кравчук выделил предикторы успеха абляции при ФП: короткий анамнез ФП, пароксизмальная форма, отсутствие или умеренная дилатация левого предсердия, молодой возраст, отсутствие структурных заболеваний сердца, гипертонической болезни, мужской пол. «Но мы очень редко имеем дело с «идеальными» пациентами, по-этому необходим индивидуальный подход к оценке соотношения потенциальной пользы и риска», – заключил докладчик.

Доктор медицинских наук, профессор Юрий Иванович Карпенко (кафедра внутренней медицины № 1 с курсом сердечно-сосудистой патологии Одесского национального медицинского университета) представил интересный доклад по неаритмическим сферам применения радиочастотной катетерной абляции. Одной из них может стать лечение нейрокардиогенных (вазовагальных) синкопе путем абляции парасимпатических ганглиев, залегающих в стенках предсердий близко к эндокарду. Согласно данным Т. Aksu и соавт. (2016) у 22 пациентов, пролеченных

по этой методике, в течение 12 мес не наблюдалось обморочных состояний.

Перспективным направлением является симпатическая денервация почечных артерий для лечения резистентной артериальной гипертензии. В 2010 г. докладчик провел первую в странах СНГ абляцию почечных артерий, а на сегодняшний день одесскими нейрофизиологами выполнено уже 38 таких процедур

по оригинальной методике. С использованием трехмерной навигации и под контролем внутрисосудистого ультразвука проводится полная изоляция обеих почечных артерий (12-16 точек абляции, 5-10 мин на каждый сосуд). В результате достигается клинически значимое снижение артериального давления у пациентов, которые плохо отвечали на терапию тремя и более гипотензивными препаратами.

При радиочастотной редукции митрального клапана используется принцип короткой экспозиции. Кратковременное тепловое воздействие не приводит к повреждению ткани, а сокращает коллагеновые спирали, вызывая эффект стягивания фиброзного кольца клапана, чем достигается уменьшение площади митрального отверстия и улучшение смыкания створок. Профессор Ю.И. Карпенко поделился опытом проведения такой процедуры во время абляции по поводу ФП. Даже если не удастся восстановить синусовый ритм, пациенты отмечают существенное улучшение самочувствия за счет уменьшения степени митральной регургитации и улучшения гемодинамики.

Еще одно перспективное и очень востребованное показание к катетерной абляции – это лечение легочной гипертензии путем циркулярной денервации легочной артерии. Правда, пока что по этой методике опубликованы лишь несколько экспериментальных работ и единичные клинические случаи.

Радиочастотная редукция межжелудочковой перегородки для снижения градиента давления в выносном тракте ЛЖ у пациентов с рестриктивной гипертрофической кардиомиопатией является удачной альтернативой открытым операциям на искусственном кровообращении или алкогольной абляции. Опубликованы серии случаев успешного применения этой методики как у взрослых, так и у детей. Одесские специалисты применили ее у 7 пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, в 6 случаях достигнуто клинически значимое снижение градиента давления и улучшение качества жизни больных.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



АНОНСИ

КАРДІОЛОГІЯ

С.М. Фанта, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України», м. Київ

Тези доповіді «Оптимізація інтервенційного лікування у хворих на ішемічну хворобу серця з рецидивом стенокардії після операції коронарного шунтування», представленої на VI Спільному польсько-українському форумі із серцево-судинної хірургії (м. Забже, Польща)

Актуальність

- В Україні протягом останнього десятиріччя відзначено значне зростання показників ураження дорослого населення ішемічною хворобою серця (ІХС): поширеність зросла на 61,0%, захворюваність – на 12,9%.
- Із 2005 по 2014 рік в Україні виконано понад 23 тисячі операцій коронарного шунтування (КШ) у хворих на ІХС.
- Частка функціонуючих аутовенозних трансплантатів становить через 1 рік після КШ 75-95%, через 4-5 років – 65-85%, через понад 10 років – 32-71%.

Мета дослідження – оцінювання ефективності, вдосконалення тактики та методики інтервенційного лікування пацієнтів із рецидивом стенокардії (РС) після операції аортокоронарного шунтування (АКШ).

Матеріал та методи

Хворі на ІХС із РС після КШ, оперовані в період із 1 січня 2000 року по 31 грудня 2009 року (n=6712) у Національному інституті серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України, яким виконували повторне інтервенційне дослідження (n=307, або 4,6%), становили групу 1. Хворі на ІХС із РС після КШ, оперовані в період із 1 січня 2005 року по 31 грудня 2014 року (n=7452), яким виконували повторне інтервенційне дослідження (n=250, або 3,4%), становили групу 2. Серед повторно обстежених у групі 2 було 218 чоловіків (87,2%) та 32 жінки (12,8%). Середній вік пацієнтів – 58,1±8,2 року (від 33 до 78 років). Із 307 хворих групи 1 більшість становили чоловіки (285, або 93%); жінок було 22 (7%). Середній вік пацієнтів – 56,4±7,8 року (від 42 до 77 років). У ході первинного АКШ 307 пацієнтам було накладено 925 аортокоронарних шунтів: 733 (79,2%) венозних, 192 (20,8%) артеріальних. Один аортокоронарний шунт було накладено 3 (1%) пацієнтам, два – 65 (21,2%), три – 171 (55,7%), чотири – 61 (19,9%), п'ять – 7 (2,2%) пацієнтам (у середньому 3,01 шунта на 1 пацієнта). Отже, більшості хворих було накладено три, два та чотири шунти.

Результати

У когорті хворих на ІХС із РС після операції КШ, яких лікували за допомогою ендovasкулярного методу (n=150), стентування шунтів та їхніх анастомозів виконано в 51 пацієнта (34%), стентування безпосередньо коронарних артерій – у 84 пацієнтів (56%), обидва види втручань застосовано у 12 хворих (8%), стентування ниркових артерій – у 3 (2%).

Із 96 черезшкірних коронарних втручань (ЧКВ) на нативних коронарних артеріях ангіографічно успішно завершено 82 (85,4%), 14 процедур (14,6%) виконати не вдалося у зв'язку з анатомічними особливостями атеросклеротичних уражень. Із 65 ЧКВ на коронарних шунтах задовільний ангіографічний результат досягнуто у 47 процедурах (72,3%), незадовільний – у 18 (27,7%). Загалом частота розвитку ускладнень у підгрупі пацієнтів із РС після КШ, котрим ЧКВ виконували на нативному коронарному руслі, була значно нижчою, ніж у когорті пацієнтів із РС, котрим інтервенційне втручання виконували на коронарних шунтах: 7,3 та 16,9% відповідно; тим більше потрібно врахувати той факт, що абсолютна кількість інтервенцій на нативному руслі перевищує кількість ЧКВ на коронарних шунтах практично в 1,5 раза: 96 та 65 ендovasкулярних втручань відповідно. У ході застосування ендovasкулярних фільтрів-проводників для захисту дистального русла від емболії під час інтервенційних втручань на коронарних шунтах субстратом атеросклеротичних бляшок зазначеного ускладнення не спостерігали.

Фракційний резерв кровотоку (FFR) визначено в 7 пацієнтів із групи 2 при пограничних стенозах дистальних анастомозів коронарних шунтів: 2 пацієнтам повторну реваскуляризацію не було показано (FFR ≥0,8). В 1 випадку за ангіографічно пограничного

стенозу дистального анастомозу коронарного графта (рис. 1А) за даними внутрішньосудинного ультразвукового дослідження (IVUS) визначено площу стенозу просвіту аутовенозного шунта в зоні дистального анастомозу – 65% (рис. 1В) та виконано інтервенційне втручання з успішними ангіографічним і клінічним результатами.

Висновки

- ЧКВ є ефективним методом лікування хворих на ІХС із РС після КШ.
- ЧКВ на нативних коронарних артеріях є доцільнішим, аніж втручання на коронарних шунтах, з огляду на кращі результати процедури та менші ризики великих кардіальних подій.
- Застосування засобів захисту від дистальної емболії під час ЧКВ на аутовенозних коронарних шунтах дає змогу покращити їх безпосередні та віддалені результати.
- Допоміжні дослідження – IVUS та FFR можуть бути застосовані у хворих на ІХС із РС після КШ за пограничних уражень; вони дають змогу уникнути недоцільних ЧКВ на коронарних графтах.
- Стратегія повторної реваскуляризації міокарда має ґрунтуватися на визначенні ризику/користі процедури та накопиченому локальному досвіді.

Література

1. Зербино Д.Д. Почему остается неизвестной этиология атеросклероза и атеросклероза? «Логика мышления» и «нерешенные проблемы» / Д.Д. Зербино // Серце і судини. – 2014. – № 4. – С. 100-104.  
2. Ghanta R.K., Kaneko T., Gammie J.S., Sheng S., Aranki S.F. Evolving trends of reoperative coronary artery bypass grafting: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2013; 145: 364.  
3. Brener S.J., Lytle B.W., Cassery I.P., Ellis S.G., Topol E.G., Lauer M.S. Predictors of revascularisation method and long-term outcome of percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary disease and previous coronary bypass surgery. Eur. Heart J. 2006; 27: 413-8.  
4. Subramanian S., Sabik J.F.I., Houghtaling P.L., et al. Decision-making for patients with patent left internal thoracic artery grafts to left anterior descending. Ann. Thorac. Surg. 2009; 87: 1392-1398.

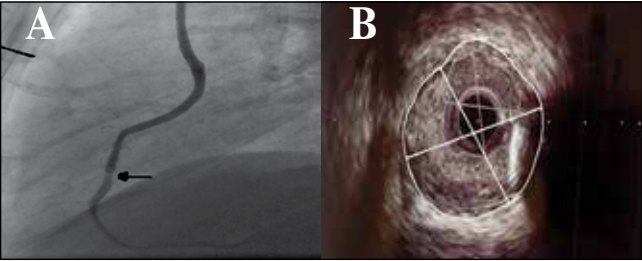


Рис. 1. IVUS-верифікація стенозу просвіту дистального анастомозу аутовенозного коронарного шунта у пацієнта з РС після КШ

Примітки: А) ангіографічно пограничний стеноз просвіту дистального анастомозу аутовенозного шунта (FFR=0,77); В) 65% стеноз просвіту дистального анастомозу аутовенозного шунта.



# ЛИПРИМАР МИРОВОЕ ПРИЗНАНИЕ

изучен в 400 клинических  
исследованиях у более  
80 000 пациентов<sup>14</sup>

## СИЛА

МОЩНОЕ СНИЖЕНИЕ ХС-ЛПНП<sup>1,2</sup>  
более 50%

## ДОКАЗАТЕЛЬСТВО

ДОКАЗАННОЕ СНИЖЕНИЕ  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ РИСКОВ<sup>3-11</sup>  
для широкого круга пациентов

## УВЕРЕННОСТЬ

ИЗУЧЕННЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ<sup>12-13</sup>  
опыт, которому можно доверять

**Литература:** 1. Malhotra HS, Goa KL. Atorvastatin: an updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidaemia. *Drugs* 2001;61(12):1835-81. 2. Wiezbicki AS. Atorvastatin. *Exp Opin Pharmacother* 2001;2(5):819-30. 3. Sever PS, Dahlöf B, Poulter N, et al. for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre, randomized, controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58. 4. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington P, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96. 5. Cannon CP, Braunwald E, McCabe C, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504. 6. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(13):1711-18. 7. P. Amarenco, J. Bogousslavsky, A. Callahan, et al. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 10:549-559. 8. Koren MJ, Hunninghake DB, on behalf of the ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the ALLIANCE study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(9):1772-79. 9. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein J, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45. 10. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35. 11. Athyros VG, Papatheodorou A, Mercouris B et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus “usual” care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002;18(4):220-28. 12. Newman CB, Palmer G, Silberschatz H, et al. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients. *Am J Cardiol* 2003;92:670-76. 13. Newman CB, Tsai J, Szarek M, et al. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol* 2006;97:61-67. 14. CISCRP (Center for Information on Clinical Research Participation): <http://www.ciscrp.org>. How to Find Clinical Trial Results. Доступно по ссылке [http://www.ciscrp.org/patient/medheroes/newsletters/apr09/MH0409\\_p3.pdf](http://www.ciscrp.org/patient/medheroes/newsletters/apr09/MH0409_p3.pdf) or 12.11.2013

**Липримар®** (аторвастатин), таблетки по 10 и 20 мг по 30 или 100 таблеток в упаковке; 40 и 80 мг по 30 таблеток в упаковке. Короткая инструкция для медицинского применения препарата. **Показания:** предотвращение сердечно-сосудистых заболеваний. Для взрослых пациентов без клинически выраженной ишемической болезни сердца, но с несколькими факторами риска развития ишемической болезни сердца, такими как возраст, табакокурение, артериальная гипертензия, низкий уровень ЛПВП или наличие ранней ишемической болезни сердца в семейном анамнезе, Липримар® показан для: снижения риска возникновения инфаркта миокарда; снижения риска возникновения инсульта; снижения риска проведения процедур реваскуляризации и стенокардии. Для пациентов с сахарным диабетом II типа и без клинически выраженной ишемической болезни сердца, но с несколькими факторами риска развития ишемической болезни сердца, такими как ретинопатия, альбинурия, табакокурение или артериальная гипертензия, препарат Липримар® показан для: снижения риска возникновения инфаркта миокарда; снижения риска возникновения инсульта. Для пациентов с клинически выраженной ишемической болезнью сердца Липримар® показан для: снижения риска возникновения летального инфаркта миокарда; снижения риска возникновения летального инсульта; снижения риска проведения процедур реваскуляризации; снижения риска госпитализации в связи с стойкой сердечной недостаточностью; снижения риска возникновения стенокардии. **Гиперлипидемия.** Как дополнение к диете, чтобы снизить повышенные уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП, апоliproteина В и триглицеридов, а также для повышения уровня холестерина ЛПВП у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (гетерозиготной семейной и несемейной) и смешанной дислипидемией (типы IIa и IIb по классификации Фредриксона). Как дополнение к диете для лечения пациентов с повышенными уровнями триглицеридов в сыворотке крови (тип IV по классификации Фредриксона). Для лечения пациентов с первичной дисбеталипопротеинемией (тип III по классификации Фредриксона), в случаях, когда соблюдение диеты недостаточно эффективно. Для снижения общего холестерина и холестерина ЛПНП у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией как дополнение к другим гиполлипидемическим методам лечения (например аферез ЛПНП), или если такие методы лечения недоступны. Как дополнение к диете для снижения уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП и апоliproteина В у мальчиков и девочек после начала менструаций в возрасте от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, если после соответствующей диетотерапии результаты анализов такие: а) холестерин ЛПНП остается  $\geq 190$  мг/дл или б) холестерин ЛПНП  $\geq 160$  мг/дл и в семейном анамнезе выявлены ранние сердечно-сосудистые заболевания или два или больше других факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациента детского возраста. **Способ применения и дозы:** во время лечения пациентам необходимо придерживаться стандартной холестеринснижающей диеты. Препарат назначают в дозе 10-80 мг один раз в сутки в любое время дня независимо от приема пищи. Стартовая и поддерживающая доза должны подбираться индивидуально. Через 2-4 недели после начала терапии необходимо откорректировать дозу в зависимости от уровня липопротеидов в крови пациента. Менять дозу следует с интервалом в 4 недели или больше. **Противопоказания:** гиперчувствительность, болезни печени в активной фазе, повышение уровней сывороточных трансаминаз неизвестной этиологии, беременность, лактация. **Побочное действие:** наиболее часто наблюдались миалгия, диарея, тошнота, повышение уровня ферментов печени, назофарингит, артралгия, боль в конечностях, инфекции мочевыводящих путей. У детей чаще всего встречались инфекционные заболевания. **Часто наблюдали:** головную боль, запор, боль в горле и гортани, аллергические реакции, отклонение результатов функциональных проб печени, повышение активности креатинфосфокиназы крови. Более подробно – см. полную инструкцию. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** при приеме Липримара® с циклоспорином, нифедипином, фибратами, эритромицином, азольными антимикотиками, колхицином возрастает риск развития миопатии. Аторвастатин метаболизируется при помощи цитохрома P 450 3A4. Одновременное применение с ингибиторами цитохрома CYP 3A4 (эритромицин/кларитромицин, ингибиторы протеаз, дилтиазем, гидрохлорид, итраконазол, гризеофульвин) может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. Применение его с индукторами цитохрома P 450 3A4 (рифампин, фэвиренз) может снизить концентрацию аторвастатина в крови. Аторвастатин может повысить уровни дигоксина, нитроглицерина и этилэстерадиола. Взаимодействий при одновременном приеме с варфарином не выявлено. Следует избегать одновременного применения аторвастатина с циклоспорином, ингибиторами протеаз ВИЧ (тиранавир-ритонавир), с ингибитором протеазы вируса гепатита С (телапепревир). С ингибиторами протеаз ВИЧ (полинавир-ритонавир) применять с осторожностью и в наименьшей дозе. С кларитромицином, итраконазолом, ингибиторами протеаз ВИЧ (саквинавир-ритонавир, даунавир-ритонавир, фосампренавир, фосампренавир-ритонавир) дозу аторвастатина не превышать 40 мг в сутки. Более подробно – см. полную инструкцию. **Особенности применения:** до начала и в период лечения необходимо контролировать показатели функции печени. В случае серьезного поражения печени с клиническими симптомами и/или гипербилирубинемией или желтухой во время лечения препаратом Липримар немедленно прекратить лечение. Применять с осторожностью у пациентов, страдающих алкоголизмом и/или имеющих заболевания печени в анамнезе. Лечение следует прекратить при значительном повышении уровней креатинфосфокиназы (КФК), диагнозе или подозрении на миопатию, или при наличии фактора риска развития почечной недостаточности из-за рабдомиолиза. Более подробно – см. полную инструкцию. **Фармакологические свойства:** препараты, снижающие уровень холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Более подробно – см. полную инструкцию. **Условия отпуска:** По рецепту.

ХС-ЛПНП холестерин липопротеидов низкой плотности.

Перед применением препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению. Информация для врачей и фармацевтов.

Предназначена для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику.

Регистрационное свидетельство в Украине: № UA/2377/01/04, UA/2377/01/01, UA/2377/01/02, UA/2377/01/03 от 27.06.2014, Приказ МЗ Украины № 484 от 30.05.2016 г.



За дополнительной информацией обращайтесь  
в Представительство «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине,  
03680, г. Киев, ул. Амосова, 12, 12-й этаж. Тел.: (044) 391-60-50.  
WUKLIP0217107



**Липримар®**

Аторвастатин кальций

Сила. Доказательство. Уверенность



# Новые аспекты терапевтического применения аторвастатина при остром коронарном синдроме

**В свете последних научных данных статины рассматриваются не только как средства для снижения уровня холестерина и лечения дислипидемий, но и как терапевтические агенты с многовекторными эффектами, такими как поддержка NO-синтетической функции эндотелия, стабилизация атеросклеротических бляшек, противодействие окислительному стрессу и сосудистому воспалению. Результаты двух недавно опубликованных исследований продемонстрировали свойства аторвастатина угнетать системный воспалительный ответ, улучшать параметры микроциркуляции и предотвращать реперфузионное повреждение миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).**

**Предварительный прием высоких доз аторвастатина предотвращает микроваскулярную дисфункцию после стентирования коронарных артерий**

Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) с постановкой стентов с лекарственным покрытием и соответствующим медикаментозным сопровождением (антиагреганты, статины) стали стандартом ведения пациентов с ОКС. Однако ЧКВ влечет за собой риск перипроцедурного повреждения миокарда, которое ассоциируется с худшими исходами. Предыдущие исследования показали, что даже кратковременный прием статинов перед ЧКВ может уменьшать частоту развития перипроцедурных инфарктов миокарда — ИМ (G. Patti et al., 2007; C. Briguori et al., 2009; Y. Jang et al., 2014). Механизм данного эффекта остается не до конца изученным. Более того, результаты некоторых исследований заставили усомниться в том, что высокие дозы статинов действительно предотвращают повреждение миокарда при ЧКВ и улучшают клинические исходы (J. Veselka et al., 2011; D. Zemanek et al., 2013).

Осенью 2016 г. были опубликованы результаты корейско-американского исследования RESIST-ACS, в котором изучали эффекты нагрузочной дозы аторвастатина перед ЧКВ, а именно — влияние на воспаление и перипроцедурное повреждение миокарда путем серийных измерений индекса сопротивления микроциркуляции (index of microcirculatory resistance — IMR), уровня сердечных ферментов и С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с ОКС без элевации сегмента ST.

IMR — инвазивный физиологический показатель, отражающий состояние микроциркуляторного русла миокарда (W. F. Fearon et al., 2003). IMR может быть точно измерен в условиях катетерной лаборатории, на него не влияют другие гемодинамические параметры, как на резерв коронарного кровотока (coronary flow reserve — CFR). Недавние исследования подтвердили, что IMR имеет высокую прогностическую ценность для выявления нарушений коронарной микроциркуляции (W. F. Fearon et al., 2013).

**Материал и методы.** RESIST-ACS — многоцентровое рандомизированное проспективное исследование, выполненное на базе четырех университетских клиник. В него включали взрослых пациентов, которым предстояла коронарная ангиография (КАГ) в пределах 48 ч при подозрении на не-ST ОКС (нестабильная стенокардия или острый ИМ без элевации сегмента ST). 205 пациентов прошли скрининг и были рандомизированы в две группы: 1) для приема аторвастатина в нагрузочной дозе 80 мг за 12–24 ч до КАГ, затем по 40 мг за 2 ч до процедуры; 2) для приема аторвастатина в дозе 10 мг за 12–24 ч до КАГ.

После проведения КАГ 128 пациентов исключили по разным причинам: у 82 не обнаружили выраженных стенозов, у 3 был поражен ствол левой коронарной артерии (ЛКА), у 11 — ветви ЛКА или дистальные сегменты, у 10 выявлена тотальная окклюзия, у 12 — трехсосудистое поражение, у 3 не удалось провести катетер для измерения давления, у 7 были выявлены поражения КА с выраженным кальцинозом или тромбозом. Таким образом, была составлена однородная группа из 77 пациентов, которым сразу после диагностической КАГ были выполнены ЧКВ.

Согласно протоколу пациенты получали перед ЧКВ 300 мг ацетилсалициловой кислоты, нагрузочную дозу клопидогреля 600 мг по меньшей мере за 3 ч до процедуры и внутривенную гепаринизацию. Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa применялись во время ЧКВ по решению врача. Образцы крови отбирали перед ЧКВ, через 6 и 12 ч для исследования на СРБ, миокардиальную фракцию креатинфосфокиназы (КФК) и общую

КФК. После ЧКВ поддерживающая доза аторвастатина назначалась по решению лечащего врача.

ЧКВ выполняли по стандартной технике. Регионарный резерв кровотока (fractional flow reserve — FFR) измеряли до и после процедуры; CFR, IMR и давление заклинивания (Pw) измеряли после ЧКВ. В качестве первичной конечной точки оценивали IMR после процедуры. Все остальные параметры коронарного кровотока и биомаркеры служили вторичными конечными точками. Нарушение коронарной микроциркуляции определялось как  $IMR \geq 25$ .

**Результаты.** Группы высокодозовой (39 пациентов) и низкодозовой (38 пациентов) терапии аторвастатином были хорошо сбалансированы по возрастному и гендерному составу, коморбидным заболеваниям и факторам риска, текущей терапии и другим исходным характеристикам. Также они были сопоставимы по ангиографическим особенностям коронарного русла, локализации бляшек, размерам имплантированных при ЧКВ стентов. Во всех случаях использовались стенты с лекарственным покрытием. Все ЧКВ завершены успешно и без процедурных осложнений в обеих группах. Побочных эффектов терапии аторвастатином, таких как повышение активности печеночных ферментов или миопатии, не наблюдалось.

После проведения ЧКВ у всех пациентов были успешно измерены инвазивные физиологические показатели — FFR, CFR, IMR и Pw. Послепроцедурный IMR — первичная конечная точка исследования — был достоверно ниже в группе высокодозовой терапии аторвастатином, чем в группе низкодозовой терапии ( $14,1 \pm 5,0$  против  $19,2 \pm 9,3$  Ед;  $p=0,003$ ). Частота случаев микроциркуляторных нарушений также была ниже в группе высокодозовой терапии (2,6 против 23,7%;  $p=0,007$ ). Послепроцедурные значения FFR, CFR и Pw были без достоверных различий между группами.

Исходные уровни общей фракции КФК, КФК-МВ и СРБ у пациентов обеих групп также были сопоставимы. После ЧКВ уровни КФК-МВ и СРБ достоверно снизились в группе высокодозовой терапии аторвастатином. Сравнение биомаркеров до и после процедуры показало, что в группе низкодозовой терапии фракция КФК-МВ и содержание СРБ достоверно увеличились, в то время как после приема высоких доз аторвастатина такого роста не отмечалось.

Многофакторный регрессионный анализ показал, что предварительный прием высоких доз аторвастатина был единственным независимым предиктором отсутствия послепроцедурных микроциркуляторных нарушений (отношение шансов 0,089; 95% доверительный интервал 0,009–0,843;  $p=0,035$ ).

**Обсуждение и выводы.** Результаты исследования RESIST-ACS подтверждают, что кратковременный прием высоких доз аторвастатина перед выполнением ЧКВ при ОКС предотвращает перипроцедурное повреждение миокарда, определяемое по IMR и биомаркерам. Поскольку снижение IMR сопровождалось снижением уровня СРБ, данный эффект аторвастатина, вероятно, обусловлен его способностью подавлять системный воспалительный ответ.

С предыдущими исследованиями согласуется то, что оценка состояния микроциркуляции по IMR при выполнении ЧКВ полезна для определения исходов ОКС. Низкий послепроцедурный IMR в группе высокодозовой терапии аторвастатином ассоциировался с низкой плазменной активностью КФК-МВ, что отражает меньшее повреждение миокарда.

Несмотря на достоверные различия послепроцедурных IMR между группами, показатели CFR и Pw не различались. Это можно объяснить тем, что коронарный резерв зависит от ряда других параметров гемодинамики, а давление заклинивания менее чувствительно к изменениям микроциркуляции, чем IMR.

Предыдущие исследования показали, что системный воспалительный ответ, сопровождающийся повышением активности СРБ при выполнении ЧКВ, может увеличивать вероятность дальнейших осложнений и повреждения миокарда (K. Ahmed et al., 2012; G. Patti et al., 2013). В настоящем исследовании послепроцедурные уровни СРБ в группе высокодозовой терапии были достоверно ниже, чем в группе низкодозовой терапии, что свидетельствует в поддержку противовоспалительного эффекта аторвастатина.

Подводя итоги, следует отметить, что терапия аторвастатином в нагрузочной дозе 80 мг за 12–24 ч, затем 40 мг за 2 ч до выполнения ЧКВ предотвращает микроваскулярную дисфункцию и вторичное повреждение миокарда.

**Влияние высоких и низких доз аторвастатина на уровень высокочувствительного СРБ у пациентов с ОКС**

Системный воспалительный процесс в настоящее время признан одним из значимых звеньев патогенеза атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС), а лабораторные маркеры острой фазы воспаления, такие как СРБ, коррелируют с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений. Традиционный качественный анализ на СРБ, отражающий его концентрацию в символах «+», не всегда обнаруживает этот медиатор воспаления в плазме крови, поэтому сегодня чаще назначается количественный анализ высокочувствительного СРБ (вчСРБ). Эпидемиологические исследования подтвердили, что вчСРБ является независимым и надежным маркером риска развития коронарных событий и заболеваний периферических артерий (D. F. Geffken et al., 2001; M. T. Goodarzi et al., 2007). Свойство статинов снижать плазменную активность вчСРБ может иметь значение при лечении пациентов с ОКС. Целью исследования иранских авторов было сравнить динамику вчСРБ у пациентов с ОКС, которые принимали разные дозы аторвастатина.

В исследование включили 180 пациентов с ОКС среднего возраста 59 лет (69,4% мужчин), которых в случайном порядке разделили на две группы для приема аторвастатина в дозе 20 или 40 мг дополнительно к стандартному лечению. Уровень вчСРБ определяли на момент поступления и через 3 мес. У 40 пациентов диагностировали ИМ с элевацией сегмента ST, у 8 — не Q-ИМ, у 132 — нестабильную стенокардию. Состав групп был сбалансированным по возрасту, полу, распространенности артериальной гипертензии (41,1%), сахарного диабета, дислипидемии, а также по анамнезу ИБС.

Через 3 мес в группе низкой дозы улучшение клинического состояния наблюдалось у 81 пациента (90%), повторный ОКС — у 8 пациентов, 1 пациент умер. В группе высокой дозы улучшилось состояние 85 пациентов (94,4%), а у 5 возникали повторные коронарные события. Различия по этим исходам не достигли статистической достоверности. Но у пациентов, которые принимали 40 мг аторвастатина, уровень вчСРБ достоверно снизился на 40% за 3 мес, а в группе 20 мг — только на 13,3% (различия достоверны,  $p=0,001$ ). Снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в результате приема 40 мг аторвастатина также было более существенным, чем в группе низкодозовой терапии: на 23 и 10% соответственно ( $p=0,001$ ).

Авторы пришли к заключению, что аторвастатин в дозе 40 мг/сут у пациентов с ОКС наряду со снижением содержания в крови атерогенного холестерина существенно снижает уровень вчСРБ, отражающий острую фазу воспалительной реакции. Это не повлияло на клинические исходы в группах высокодозовой и низкодозовой терапии аторвастатином, что, по-видимому, обусловлено недостаточной статистической мощностью исследования. Таким образом, клиническое значение свойства аторвастатина подавлять системный воспалительный ответ при ОКС предстоит изучить в будущих исследованиях.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



# Выбор антиаритмической терапии при фибрилляции предсердий: европейские рекомендации и отечественный опыт

**Фибрилляция предсердий (ФП) является самым распространенным нарушением ритма сердца в популяции и вносит существенный вклад в повышение общего сердечно-сосудистого риска и статистику кардиоэмболических мозговых инсультов. Лечение пациентов с ФП, которые обычноотягощены массой коморбидных заболеваний, остается одной из важнейших проблем клинической кардиологии как за рубежом, так и в Украине. Приказом МЗ Украины № 597 от 15 июня 2016 г. были утверждены Национальные рекомендации по ведению пациентов с ФП, а в августе 2016 г. увидели свет новые рекомендации Европейского общества кардиологов по этой же проблеме. 4 ноября 2016 г. состоялся Национальный совет экспертов, завершившийся принятием резолюции, в которой были учтены особенности выбора антиаритмических препаратов (ААП) в нашей стране.**



**Сопредседатель Ассоциации аритмологов Украины, руководитель отдела нарушений ритма сердца и проводимости ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Олег Сергеевич Сычев**

в начале доклада осветил некоторые аспекты новых европейских рекомендаций по лечению ФП, отметив несколько противоречивых моментов. В частности, это относится к оценке частоты сердечных сокращений (ЧСС) и к алгоритму выбора препаратов

для контроля частоты сокращений желудочков (ЧСЖ). В настоящее время Ассоциацией аритмологов Украины продолжается работа по адаптации европейских рекомендаций с учетом мнений украинских экспертов и результатов последних исследований в данной области. Докладчик отметил, что украинские эксперты полностью поддерживают выбор электрической кардиоверсии как самый безопасный способ прерывания пароксизма ФП с эффективностью до 97%.

Что касается выбора ААП для фармакологической кардиоверсии и удержания синусового ритма, то он в нашей стране имеет особенности, которые были отражены в резолюции Национального совета экспертов

от 4 ноября 2016 г. У пациентов с острым коронарным синдромом и сердечной недостаточностью (СН) для контроля ритма после купирования ФП безальтернативным ААП остается амиодарон. Вместе с тем пациентам без выраженной структурной патологии сердца (гипертрофии левого желудочка — ЛЖ, перенесенного инфаркта миокарда, СН) амиодарон можно назначать только при неэффективности других ААП. Независимо от наличия и выраженности структурных заболеваний сердца альтернативой антиаритмической терапии является катетерная абляция по желанию пациента.

Профессор О.С. Сычев отметил, что из перечня ААП для контроля ритма, приведенного в новых европейских рекомендациях, в Украине пока нет ни одного антиаритмика, который не замедлял бы ЧСС. Амиодарон, дронедазон, пропафенон и соталол, в меньшей степени флекаинид замедляют ЧСС. Вместе с тем есть пациенты, у которых пароксизмы ФП возникают ночью, в состоянии покоя, во время еды, в состоянии с нормальной или низкой ЧСС. Для поддержания синусового ритма в таких случаях альтернативой является доступный в Украине и хорошо проверенный практикой ААП IC класса этацизин. Этацизин не замедляет ЧСС, в отличие от других ААП. Поэтому на совете экспертов было принято решение оставить этацизин в национальных рекомендациях для лечения пациентов с вагусной формой ФП и без выраженной органической патологии сердца (класс рекомендаций I, уровень доказательств C — мнение экспертов).

**В проект резолюции Совета экспертов по итогам общего заседания рабочей группы по нарушениям ритма сердца Ассоциации кардиологов Украины и Президиума Ассоциации аритмологов Украины (3-4 ноября 2016 г.) внесены следующие положения:**

- Этацизин является препаратом выбора для пациентов с брадиформами аритмий.
- Этацизин может использоваться у пациентов без выраженного органического поражения сердца, а также при нарушениях ритма функционального характера.
- Этацизин эффективен для сохранения синусового ритма у больных с вагусной формой ФП.

При соблюдении вышеупомянутых критериев отбора пациентов

этацизин демонстрирует высокую клиническую эффективность. Профессор О.С. Сычев представил данные, полученные в отделе нарушений ритма сердца и проводимости ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, согласно которым на фоне постоянного приема этацизина в дозе 50 мг (1 таблетка) 3 р/сут в течение 6 мес частота рецидивов ФП снизилась втрое. Длительность пароксизмов уменьшилась на 58% уже через 1 мес терапии этацизином, и этот эффект сохранялся через 6 мес от начала наблюдения. Кроме того, статистически значительно уменьшилось количество суправентрикулярных (на 97,4%) и желудочковых экстрасистол (на 88,2%). Следует отметить, что протокол исследования предусматривал прием этацизина на протяжении 6 мес. Однако после завершения исследования мы рекомендовали пациентам продолжить лечение этим препаратом, учитывая его высокую эффективность. В нашей клинической практике есть пациенты, которые принимают этацизин продолжительное время (несколько лет) без потери антиаритмической эффективности. Таким образом, этацизин можно рекомендовать принимать длительно в соответствии с клинической ситуацией и необходимостью.

При неэффективности ААП для контроля ритма настоятельно рекомендуется катетерная абляция с изоляцией эктопических очагов ФП в легочных венах (класс рекомендаций I, уровень доказательств A).



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

представила клинический случай назначения антиаритмической терапии препаратом этацизин пациенту с вагусной формой ФП.

Пациент Б., 43 года. Обратился на поликлинический прием с жалобами на перебои в работе сердца, преимущественно после еды, в горизонтальном положении, ночью. Отмечал периоды повышения артериального давления (АД), но цифры не запоминал и не лечился.

При осмотре АД — 168/100 мм рт. ст., ЧСС — 62 уд/мин. Рост — 174 см, вес — 93 кг, индекс массы тела — 30,7 кг/м<sup>2</sup>. Курит в течение 20 лет до 1 пачки сигарет в день. Алкоголь употребляет умеренно. При сборе анамнеза выяснилось, что родители страдают артериальной гипертензией (АГ), мать перенесла инсульт в возрасте до 60 лет.

При суточном мониторировании электрокардиограммы (ЭКГ)

ЭТАЦИЗИН

## Ритм сердца, ритм жизни

**Высокоэффективное антиаритмическое средство IC класса**

- ➔ быстрое достижение клинического эффекта
- ➔ оптимальное решение при желудочковых экстрасистолах
- ➔ средство выбора для лечения аритмий, развившихся на фоне брадикардии
- ➔ безопасность применения (в том числе у людей пожилого и старческого возраста)

Регистрационный номер, PC NBUA/3771/01/01. Состав. Действующее вещество: этацизин. 1 таблетка содержит этацизина 50 мг. Вспомогательные вещества: крахмал картофельный, метилцеллюлоза, сахароза, кальция стеарат, повидон, кальция карбонат, натрия карбонат, кремния диоксид коллоидный безводный, воск карнаубский, красители: хинолиновый желтый (E 104), желтый закат FCF (E 110), титана диоксид (E 171). Показания к применению. Желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия; пароксизмы мерцания и трепетания предсердий; желудочковая и наджелудочковая тахикардия, в том числе и при синдроме преэкстрасистолии. Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату или к вспомогательным веществам; выраженные нарушения проводимости (в том числе синоатриальная блокада, АВ блокада II-III степени при отсутствии искусственного водителя ритма); нарушение внутрижелудочковой проводимости; выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ; наличие постинфарктного кардиосклероза; кардиогенный шок; острый коронарный синдром; острый инфаркт миокарда и период три месяца после ОИМ; выраженное расширение полости сердца; снижение фракции выброса левого желудочка (данные ЭхоКГ); острая сердечная недостаточность; выраженная артериальная гипотензия; ХСН III и IV класса; выраженные нарушения функции печени и/или почек; нарушение электролитного баланса (гипокалиемия, гипонатриемия); одновременное применение ААП IC и IA класса, ингибиторов МАО; нарушения ритма сердца в сочетании с блокадами проведения по системе пучок Гиса — волокна Пуркине. Побочные реакции. Побочные эффекты зависят от величины дозы и, чтобы избежать их, не следует назначать максимальные дозы препарата. У лиц с индивидуальной гиперчувствительностью возможны аллергические реакции. Со стороны ССС: остановка синусового узла, АВ-блокада, нарушение внутрижелудочковой проводимости, снижение сократимости миокарда, уменьшение коронарного кровотока, аритмия. Вероятность аритмогенного действия наибольшая после перенесенного инфаркта миокарда и при других видах сердечной патологии, приводящей к снижению сократительной функции миокарда и развитию СН, проаритмогенный эффект с риском внезапного летального исхода. Изменения на ЭКГ: удлинение интервала PQ, расширение зубца R и комплекса QRS. Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, потягивание при ходьбе или поворотах головы, небольшая сонливость; в отдельных случаях отмечена диплопия, парез accommodation. Со стороны ЖКТ: тошнота, боль в эпигастриальной области. Возможно уменьшение побочных эффектов или их исчезновение после применения препарата в течение 3-4 дней. При длительном лечении Этацизином побочные реакции не усиливаются, с прекращением приема препарата быстро исчезают. Условия отпуска из аптек. По рецепту. Производитель, АО «Олайн-фарма», ул. Румунцу 5, Олайне, LV-2114, Латвия. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ МАРКЕТИНГ И ДИСТРИБУЦИЯ тел. (044) 530-11-38 www.olfa.lv



Таблица. Клинические характеристики ФП в зависимости от доминирующего влияния отделов вегетативной нервной системы

| Вагусная                                                                                                                                                                                                                                                                              | Адренергическая                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Чаще у мужчин (до 80%)<br>Дебют в возрасте 40-50 лет<br>Часто отсутствует видимая патология сердца<br>Аритмия носит пароксизмальный характер<br>Начало ночью, в покое, после еды, приема алкоголя<br>Аритмии предшествует брадикардия<br>ФП часто сочетается с трепетанием предсердий | Встречается реже, чем вагусная<br>Пароксизмы преимущественно днем, после физических нагрузок и психоэмоциональных стрессов<br>Может сочетаться с тиреотоксикозом или кардиомиопатиями<br>Аритмии предшествует тахикардия >90 уд/мин |

зарегистрированы короткие пароксизмы ФП в 12:00 дня, что соответствовало времени после приема пищи, и в 3:30 ночи.

Результаты эхокардиографии: фракция выброса (ФВ) ЛЖ — 56%, левое предсердие — 3,9 см, толщина межжелудочковой перегородки — 11 мм, задней стенки ЛЖ — 10,5 мм, конечно-диастолический объем — 116 мл, конечно-систолический объем — 48 мл.

Таким образом, за исключением незначительной гипертрофии ЛЖ и увеличения левого предсердия, признаки выраженного органического поражения сердца отсутствуют. У пациента ФВ ЛЖ >45%, нет Q-инфаркта в анамнезе, гипертрофической или дилатационной кардиомиопатии, застойной или прогрессирующей СН, врожденных и ревматических пороков сердца, выраженной гипертрофии ЛЖ с толщиной одной из стенок >14 мм. АГ и хронические формы ишемической болезни сердца не являются противопоказанием к назначению ААП I класса, если не приводят к выраженной органической патологии. Жалобы пациента и результаты холтеровского мониторирования ЭКГ соответствует классическим критериям вагус-опосредованной ФП (табл.).

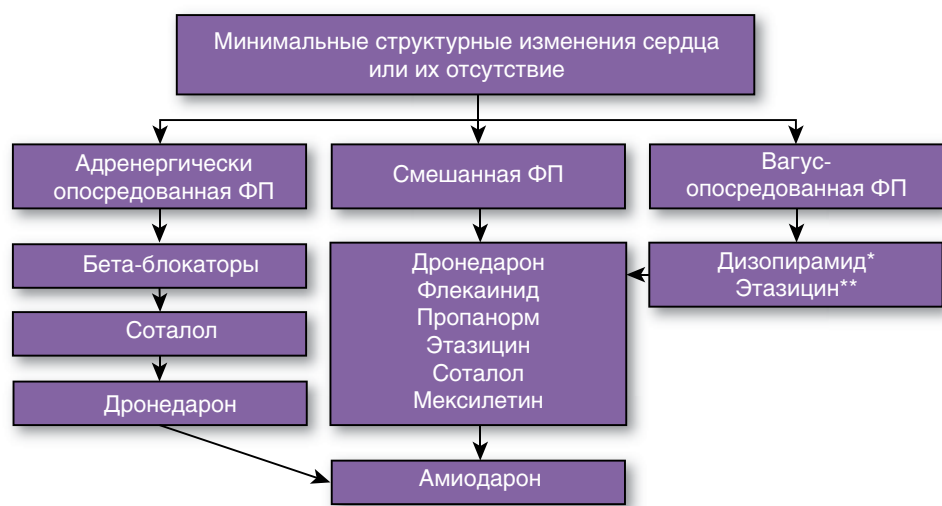
этакцином впервые, необходимо выполнить ЭКГ и при отсутствии противопоказаний назначить 1 таблетку (50 мг) под контролем врача. Через 1-2 ч следует повторно выполнить ЭКГ-исследование для исключения проаритмогенного эффекта. Затем назначается поддерживающая доза 50 мг 3 р/сут. Через три дня необходима повторная консультация с контролем ЭКГ. При достижении антиаритмического эффекта проводится поддерживающая терапия в индивидуально подобранных дозах (1/2-1 таблетка 2-4 р/сут).

Учитывая результаты повторных офисных измерений и суточного мониторингирования АД (среднее АД за сутки — 157/104 мм рт. ст.), пациенту также показана антигипертензивная терапия.

На основании результатов обследования поставлен клинический диагноз: гипертоническая болезнь 2 степени, риск умеренный, персистирующая форма ФП, вагусный тип, риск по шкале CHADS-VASc — 1 балл, риск кровотечений по шкале HAS-BLED — 2 балла, СН 0 стадии.

Пациенту назначено антигипертензивное лечение ингибитором

Стратегия антиаритмической терапии у пациентов с ФП при отсутствии или наличии минимальных структурных изменений сердца (2010)



\* В Украине не зарегистрирован.

\*\* По решению Национального совета экспертов.

Рис. Выбор ААП в зависимости от формы ФП у пациентов без выраженной структурной патологии сердца

Если обратиться к алгоритму выбора ААП в зависимости от формы ФП, представленному в предыдущих (2010) европейских рекомендациях (рис.), то препаратом выбора при вагус-опосредованной ФП является дизопирамид. Однако этот ААП в Украине не зарегистрирован, поэтому для начала долгосрочного контроля ритма у данного пациента препаратом выбора является этазин, который также не влияет на ЧСС.

Далее Е.Н. Романова напомнила алгоритм назначения препарата этазин. Если пациент начинает лечение

ангиотензинпревращающего фермента и антиаритмическая терапия препаратом этазин по 50 мг 3 р/сут. Критериям назначения пероральной антикоагулянтной терапии для профилактики инсульта при ФП на момент первичного обследования пациент не соответствовал. Контрольный осмотр через 1 мес подтвердил высокую эффективность терапии как в отношении пароксизмов ФП, так и по достижению целевых значений АД.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



Національна академія медичних наук України  
Міністерство охорони здоров'я України  
Асоціація ревматологів України  
ДУ "Національний науковий центр  
"Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска" НАМНУ  
Національна медична академія післядипломної освіти  
імені П.Л. Шупика МОЗ України

Науково-практична конференція  
Асоціації ревматологів України



Інформаційне повідомлення



Національна академія медичних наук України  
Міністерство охорони здоров'я України  
ДУ "Національний науковий центр  
"Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска" НАМНУ  
Асоціація кардіологів України  
Українська Асоціація фахівців з серцевої недостатності

VII науково-практична конференція  
Української асоціації фахівців з серцевої недостатності

Імплементація оновлених  
Європейських стандартів  
з діагностики та лікування  
серцевої недостатності в Україні:  
науково-практичні аспекти

18-19 квітня 2017 р., м.Київ

Місце проведення:

Готель «Русь», конференц-зал «Венеція»,  
м. Київ, вул. Госпітальна, 4

Оргкомітет:

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка  
М.Д.Стражеска» НАМН України

Телефон для довідок: (044) 249-70-03, 275-66-22

E-mail: stragh@bigmir.net, org-vavilova@yandex.ua

Інформаційне повідомлення



Е.А. Гармиш, к. мед. н., отдел некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии  
ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», г.Киев

# Ремиссия при ревматоидном артрите: каковы возможности снизить дозу / отменить болезнь-модифицирующие препараты?

В настоящее время достижение ремиссии при ревматоидном артрите (РА) и изменение прогноза заболевания стали реальностью. Диагноз РА в большинстве случаев устанавливается своевременно, определены цель лечения и инструменты для мониторинга активности болезни, что позволяет рано начинать болезнь-модифицирующую терапию (БМТ) и адаптировать существующие схемы лечения с учетом индивидуальных потребностей каждого пациента (J.S. Smolen, 2010). Кроме того, биологические агенты (БА), широко вошедшие в клиническую практику, дают шанс на достижение лучших результатов лечения всем пациентам, у которых отсутствует или недостаточен ответ на стандартную терапию.

Внедрение новой стратегии лечения РА означает не только улучшение прогноза, но и снижение риска развития коморбидных состояний. Так, по данным большого популяционного исследования, уровень смертности среди больных РА после 2000 г. сопоставим с таковым в общей популяции (D. Lascaille, 2016). У пациентов, заболевших в период с 2000 по 2006 г., смертность от сердечно-сосудистых заболеваний была сопоставима с общепопуляционной (5,9 на 1000 пациенто-лет) и более чем в 2 раза ниже (5,66 на 1000 пациенто-лет) по сравнению с заболевшими в период с 1996 по 2000 г. (12,3 на 1000 пациенто-лет). Аналогичная динамика наблюдается и в показателях смертности от онкологических заболеваний, что подтверждает роль воспаления в развитии коморбидности у пациентов с аутоиммунной патологией. Однако смертность от инфекций у больных РА превышает общепопуляционный уровень вне зависимости от сроков развития заболевания.

Согласно данным исследования NOR-DMARD в последнее десятилетие количество пациентов с РА, у которых удалось достигнуть ремиссии, увеличилось вдвое (Ann. Rheum. Dis. 2015). В исследовании RRR была показана возможность успешной отмены терапии у больных, находящихся в состоянии ремиссии (Ann. Rheum. Dis. 2010). По данным Y. Tanaka, 78% пациентов с РА на момент отмены инфликсимаба находились в состоянии устойчивой ремиссии по индексу DAS28-СОЭ. Ремиссия / низкая активность болезни (НАБ) сохранялась у 53% пациентов на протяжении 1 года после отмены терапии.

В связи с изменениями в диагностике и лечении РА возник новый сложный вопрос для пациентов и врачей: что делать после достижения ремиссии – продолжать прием болезнь-модифицирующих препаратов (БМП) в текущих дозах, снижать их или отменять терапию? Отсутствие четких рекомендаций по снижению/отмене терапии связано, с одной стороны, с недостаточным количеством данных клинических исследований по этой проблеме, а с другой – с невозможностью достижения ремиссии до внедрения стратегии «Treat to target» (лечение до достижения цели) с ранним и непрерывным назначением БМП.

По данным многочисленных клинических исследований, высокая эффективность в достижении ремиссии БА, назначаемых в дополнение к стандартной терапии РА, доказана и не вызывает сомнений. Не менее тридцати исследований проведено для оценки сохранения эффекта после снижения дозы / отмены БА. Наибольшее количество данных относительно длительности ремиссии накоплено при применении блокаторов фактора некроза опухоли (ФНО) (табл.). Результаты исследований свидетельствуют о сохранении НАБ после отмены блокаторов ФНО в 25-60% случаев. Согласно данным некоторых исследований, таких как DOSERA, DRESS, RETRO и STRASS, у большинства пациентов прием блокаторов ФНО может быть восстановлен с прежней эффективностью в случае обострения РА (J. Naschka, 2016).

Одним из основных направлений научных исследований в настоящее время является выделение предикторов «удержания» ремиссии при снижении дозы / отмене БМП. Наиболее значимым предиктором сохранения ремиссии при снижении дозы / отмене БМП является раннее начало терапии – до 6 мес от появления первых симптомов.

## Данные рандомизированных контролируемых и проспективных клинических исследований

Согласно данным В. Saleem у 59,3% метотрексат-наивных пациентов с ранним РА сохранялась стойкая ремиссия по DAS28 через 2 года после отмены блокаторов ФНО, а у 40,7% обострение развилось в среднем через 14 мес после прекращения терапии. Важным фактом является возобновление состояния ремиссии у 73% пациентов с обострением после увеличения дозы стандартных БМП; возобновление

приема блокаторов ФНО понадобилось в 27% случаев. При позднем РА, рефрактерном к приему метотрексата (MTX), удержать ремиссию в течение 2 лет после отмены удалось только у 15% пациентов. Предикторами длительной ремиссии были раннее назначение терапии, высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) в начале лечения и нормализация иммунных нарушений (Ann. Rheum. Dis. 2010).

Воспаление оказывает прямое влияние на дифференцировку наивных CD4+ Т-клеток, приводя к образованию клеток с аномальным фенотипом (F. Ponchel, 2002). Эти клетки были названы воспалительно-связанными (inflammation-related cells – IRC) и, по данным С. Burgoyne, являются предикторами обострения при лекарственно-индуцированной ремиссии у пациентов с РА (Ann. Rheum. Dis. 2008). Еще один маркер аутоиммунного заболевания – количество регуляторных Т-клеток (Treg),

которое у пациентов с РА значительно снижено (S. Sakaguchi, 1995). В этом исследовании наличие устойчивой ремиссии ассоциировалось с высоким уровнем наивных Т-клеток и низким уровнем IRC (p=0,003). Уровень IRC был существенно выше у пациентов с обострением (p=0,0001).

В исследовании RETRO изучалась частота развития обострений РА после отмены всех БМП у 106 пациентов со стойкой ремиссией по DAS28 в течение 6 мес. 82% исследуемых получали MTX, 9,9% – другие синтетические БМП, 40,6% – БА, из них 75,6% – блокаторы ФНО. Критериями исключения были прием преднизолона в дозе более 5 мг/сут и терапия ритуксимабом в анамнезе. Результаты оценивали в трех группах пациентов. У пациентов первой группы изменения в терапии не проводились, второй – дозы всех принимаемых БМП были снижены на 50%, третьей – в первые 6 мес дозы снизили на 50%,



Е.А. Гармиш

Таблица. Исследования, в которых изучали возможность постепенного уменьшения дозы или отмены БМТ

| Автор                  | Название | Тип | Группа | N†  | Диагноз | БМП       | Режим дозирования | КВ  | КР           | СР     | Ремиссия‡, % | Время наблюдения, лет |
|------------------------|----------|-----|--------|-----|---------|-----------|-------------------|-----|--------------|--------|--------------|-----------------------|
| Tanaka et al.          | HONOR    | HK  | 2      | 75  | РА      | ADA       | STOP              | PEM | DAS28 <2,6   | >6 мес | 48           | 1                     |
| Saleem et al.          | –        | HK  | 1      | 47  | PPA/PA  | TNFi      | STOP              | PEM | DAS28 <2,6   | >6 мес | 15-59        | 2                     |
| Brocq et al.           | –        | HK  | 1      | 21  | РА      | TNFi      | STOP              | PEM | DAS28 <2,6   | >6 мес | 25           | 1                     |
| Aquilar-Lonzano et al. | –        | HK  | 1      | 45  | РА      | TOC       | STOP              | PEM | DAS28 <2,6   | –      | 44           | 1                     |
| Naredo et al.          | –        | HK  | 1      | 77  | РА      | TNFi      | TAP               | PEM | DAS28 <2,6   | >6 мес | 55           | 1                     |
| Iwamoto et al.         | –        | HK  | 1      | 40  | РА      | TNFi, TOC | STOP              | PEM | DAS28 <2,6   | –      | 60           | 0,5                   |
| Alivernini et al.      | –        | HK  | 1      | 42  | РА      | TNFi      | TAP/STOP          | PEM | DAS44 <1,6   | >6 мес | 61           | 0,5                   |
| Tanaka et al.          | RRR      | HK  | 1      | 102 | РА      | IFX       | STOP              | НАБ | DAS28 ≤3,2   | >6 мес | 55           | 1                     |
| van der Maas et al.    | –        | HK  | 1      | 51  | РА      | IFX       | TAP               | НАБ | DAS28 ≤3,2   | >6 мес | 16-45        | 1                     |
| Nishimoto et al.       | DREAM    | HK  | 1      | 187 | РА      | NOC       | STOP              | НАБ | DAS28 <3,2   | –      | 13           | 1                     |
| van Herwaarden et al.  | –        | HK  | 1      | 22  | РА      | TOC       | TAP               | НАБ | DAS28 ≤3,2   | –      | 55           | 0,5                   |
| Quinn et al.           | 20NTF    | CA  | 2      | 20  | PPA     | IFX       | STOP              | PEM | –§           | –      | 70           | 1                     |
| Klarenbeek et al.      | BEST     | CA  | 1      | 243 | PPA     | SD/IFX    | TAP               | PEM | DAS44 <1,6   | >6 мес | 23           | 2                     |
| Nam et al.             | IDEA     | CA  | 1      | 14  | PPA     | ETA       | STOP              | PEM | DAS44 <1,6   | >6 мес | 42           | 0,5                   |
| Nam et al.             | EMPIRE   | CA  | 1      | 9   | PA/PPA  | IFX       | STOP              | PEM | TJC0/SJC0    | –      | 25           | 1                     |
| Huinzinga et al.       | ACT-RAY  | CA  | 1      | 238 | РА      | TOC       | STOP              | PEM | DAS28 <2,6   | –      | 14           | 1                     |
| Defert et al.          | HIT-HARD | CA  | 1      | 155 | PPA     | ADA       | STOP              | –¶  | –¶           | –      | 89           | 1                     |
| Smolen et al.          | OPTIMA   | CA  | 2      | 207 | PPA     | ADA       | STOP              | НАБ | DAS28 ≤3,2** | –      | 66-81        | 1                     |
| Soubrier et al.        | GUEPARD  | CA  | 1      | 69  | PPA     | ADA       | STOP              | НАБ | DAS28 ≤3,2   | –      | 33           | <1                    |
| Emery et al.           | AVERT    | CA  | 1      | 222 | PPA     | ABA       | STOP              | НАБ | DAS28 ≤3,2** | –      | 15           | 1                     |
| ten Wolde et al.       | –        | PKI | 2      | 285 | РА      | SD        | STOP              | PEM | ACR          | >6 мес | 62           | 1                     |
| Ahern et al.           | –        | PKI | 2      | 38  | РА      | SD        | TAP               | PEM | TJC0/SJC0    | >6 мес | 21           | 0,5                   |
| Haschka et al.         | RETRO    | PKI | 3      | 101 | РА      | All††     | TAP/STOP          | PEM | DAS28 <2,6   | >6 мес | 48-61        | 1                     |
| Emery et al.           | PRIZE    | PKI | 3      | 193 | PPA     | MTX/ETA   | STOP              | PEM | DAS28 <2,6   | –      | 24-63        | 0,5                   |
| Fautrel et al.         | STRASS   | PKI | 1      | 137 | РА      | TNFi      | TAP               | PEM | DAS28 <2,6   | >6 мес | 74           | 1,5                   |
| Smolen et al.          | PRESERVE | PKI | 3      | 604 | РА      | ETA       | TAP/STOP          | НАБ | DAS28 ≤3,2   | >6 мес | 43-79        | 1                     |
| van Vollerhoven et al. | DOSERA   | PKI | 3      | 91  | РА      | ETA       | TAP/STOP          | НАБ | DAS28 ≤3,2   | >6 мес | 52           | 1                     |
| van Herwaarden et al.  | DRESS    | PKI | 2      | 180 | РА      | ADA, ETA  | TAP               | НАБ | DAS28 ≤3,2   | –      | 88           | 1,5                   |

Примечания:

† – количество пациентов, у которых предпринимались попытки снижения дозы или отмены БМТ;

‡ – % пациентов, у которых отмена БМТ была успешной (ремиссия сохранялась);

§ – критерии не определены, но преимущественно DAS 2,6;

¶ – без определенных критериев;

\*\* – DAS28 по уровню СРБ;

†† – все традиционные БМП, а также ингибиторы ФНО и тоцилизумаб.

Типы исследований: HK – неконтролируемое исследование; PKI – рандомизированное контролируемое исследование; CA – субанализ PKI.

Артриты: РА – ревматоидный артрит; PPA – ранний ревматоидный артрит.

БМП – болезнь-модифицирующие препараты: ABA – абатацепт; ADA – адалимумаб; ETA – этанерцепт; IFX – инфликсимаб; TNFi – ингибиторы ФНО; TOC – тоцилизумаб; MTX – метотрексат; SD – синтетические БМП.

КВ – критерии включения: PEM – ремиссия; НАБ – низкая активность болезни.

КР – критерии ремиссии: ACR – критерии Американской коллегии ревматологов; DAS28 – индекс активности болезни 28, определяемый по скорости оседания эритроцитов, если не указано

другое; SJC – счет воспаленных суставов; TJC – счет болезненных суставов.

СР – стабильная ремиссия как минимум 6 мес до начала снижения дозы или отмены БМТ («–» означает неопределенный срок или менее 6 мес).

STOP – отмена; TAP – снижение дозы.



а затем препараты отменили. Обострение развилось у 38,9 и 51,9% пациентов из второй и третьей групп соответственно. В группе стабильной терапии обострение зарегистрировано в 15,8% случаев, что подтверждает данные о вторичной неэффективности терапии и волнообразном течении РА. В качестве предикторов обострения выделены позитивность по анти-ЦЦП (антитела к циклическому цитрулинированному пептиду) и, естественно, модификация дозы / отмена терапии (J. Haschka, 2016).

В исследовании PRESERVE изучали длительность ремиссии в течение 88 нед после отмены этанерцепта (ЭТА) при длительно текущем РА, средняя продолжительность болезни составила 6,4 года. В первой части данного исследования через 36 нед применения ЭТА в дозе 50 мг/нед 72,4% пациентов достигли ремиссии. В дальнейшем в первой группе пациенты продолжили прием ЭТА в дозе 50 мг/нед, во второй — доза была снижена до 25 мг/нед, в третьей — препарат был отменен. После достижения ремиссии эффективность применения ЭТА в дозе 50 и 25 мг/нед была сопоставимой (рис. 1). При отмене препарата ремиссия/НАБ сохранялась у 29,4 и 42,6% пациентов соответственно (Lancet, 2013).

В исследовании PRIZE изучали продолжительность ремиссии после отмены ЭТА при раннем РА у пациентов со средней длительностью заболевания 6,5 мес (P. Emery, 2014). В открытой фазе комбинированной терапии длительностью 52 нед пациентам был впервые назначен МТХ в дозе 10 мг/нед с эскалацией до 25 мг/нед и ЭТА в дозе 50 мг/нед. Ремиссия по DAS28 была достигнута у 70% пациентов. В последующем 193 пациента были рандомизированы в три группы: в первой пациенты продолжили прием МТХ и ЭТА в дозе 25 мг/нед, во второй был отменен ЭТА, а в третьей отменены оба препарата. Указанная терапия проводилась 39 нед. На 39-й неделе состояние ремиссии сохранялось у 79, 54 и 38% пациентов в первой, второй и третьей группах соответственно. При этом количество больных с отсутствием нарушения функции суставов (индексом HAQ в норме) было сопоставимо в группах МТХ + ЭТА и МТХ: 78 и 72% соответственно. В группе плацебо данный показатель был существенно ниже — 45%. В финальной части исследования, с 39-й по 65-ю недели, у пациентов первой группы был отменен ЭТА. В этот период участники из группы комбинированной терапии значительно дольше удерживали ремиссию в сравнении с группой монотерапии МТХ (рис. 2). Важным результатом является отсутствие рентгенологического прогрессирования у пациентов вне зависимости от варианта терапии.

Интересные данные реальной клинической практики получены в одной из клиник Нидерландов. На фоне терапии инфликсимабом НАБ была достигнута у 51 из 94 пациентов с РА. При достижении DAS28 <3,2 дозу препарата снижали на 25% каждые 8-12 нед при условии

сохранения эффекта. Более чем в 50% случаев удалось снизить дозу или отменить инфликсимаб. 39% пациентов продолжали терапию в прежней дозе. Доза была снижена на 25-75% (в среднем с 224 до 130 г на одно введение), при этом не отмечено достоверного прироста активности заболевания, а годовая стоимость лечения была снижена более чем на 5 тыс. евро. Интересен факт, что пациенты в целом осуществляли контроль и при необходимости коррекция терапии. Так, глюкокортикоиды (ГК) локально были добавлены только на 8% визитов, восстановление БМП проведено не более чем на 5% и на 42 визитах проводилась коррекция дозы нестероидных противовоспалительных препаратов. Высокодостоверными предикторами обострения были курение и длительность болезни, высокодостоверным предиктором ремиссии — вера пациента в успех.

Еще одно небольшое исследование реальной клинической практики привлекает внимание оригинальным дизайном. Пациентам в состоянии ремиссии заменяли текущую терапию ЭТА и инфликсимабом на прием голимумаба 50 мг 1 раз в 4 и 8 нед (Clin. Rheumatol. 2016). По данным Н. Wakabayashi, на фоне такой терапии (52 нед) наблюдалось не только сохранение достигнутого эффекта, но и значительное увеличение количества пациентов в ремиссии: в группах с режимом 1 р/4 нед и 1 р/8 нед с 75,0 и 78,6% соответственно на неделе 0 до 93,8 и 92,9% на 52-й неделе по DAS28-СОЭ. По DAS28-СРБ 100% пациентов на 52-й неделе в обеих группах имели ремиссию. В общем группы не различались по частоте возникновения побочных явлений, однако в группе с удлинением интервалов между инъекциями не было побочных эффектов, характерных для блокаторов ФНО (инфекции верхних дыхательных путей,

интерстициальные болезни легких, изменения уровней печеночных ферментов), что является дополнительным аргументом безопасности в пользу стратегии снижения дозы.

### Рекомендации EULAR/ACR

Согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (EULAR) по ведению пациентов с РА (2013) отмена биологических БМП не рекомендована. Одним из вариантов является снижение дозы блокаторов ФНО после достижения и удержания НАБ (DAS28 <2,6) при раннем и позднем РА. Уменьшение дозы биологических БМП возможно, если пациент находится в состоянии устойчивой ремиссии после снижения/отмены ГК, особенно на фоне комбинированной терапии с использованием синтетических БМП (J.S. Smolen et al., 2014).

Продолжение на стр. 34.

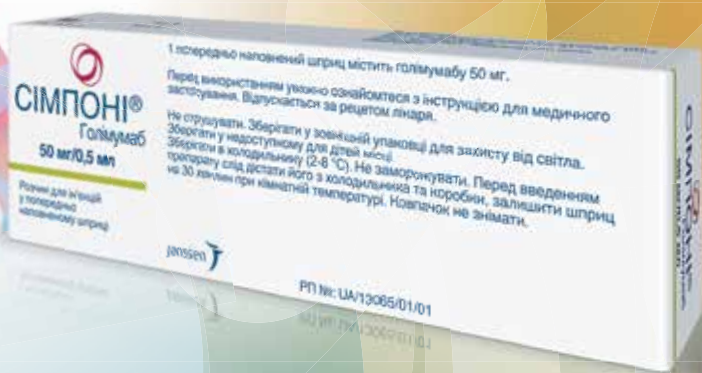


# СИМФОНІЯ ЖИТТЯ



## СИМПОНИ®

Голімумаб



- Повністю людське моноклональне антитіло<sup>1</sup>
- Доведена ефективність при РА, СА, ПсА<sup>1</sup>
- Підшкірний шлях введення 1 раз на місяць
- Безпечність порівняно з плацебо<sup>2</sup>



**За додатковою інформацією звертайтеся за адресою:**  
04070, м. Київ, вул. Сковороди, 19;  
тел. (044) 490 64 64, факс (044) 490 64 65.

**Коротка інструкція для медичного застосування препарату СИМПОНИ®**

**Склад:**  
Діюча речовина: голімумаб; 1 попередньо наповнений шприц або 1 попередньо наповнена ампула містить: голімумаб 50 мг в 0,5 мл.

**Фармакотерапевтична група.** Інгібітори фактора некрозу пухлин альфа (TNF-α). Код АТХ: L04AB06.

**Показання.** Запалювальні артрити. СИМПОНИ® у комбінації з метотрексатом показаний для лікування:  
• лікування ревматоїдного артриту в активній формі, від середнього до тяжкого ступеня в дорослих, у яких відзначалася нездовільна відповідь на традиційну терапію, включаючи кортикостероїди, 6-меркаптопурин (6-MP) або азатиоприн (AZA), чи за непереносимості або медичних протипоказань до застосування цих видів терапії.  
• лікування тяжкого, активного та прогресуючого ревматоїдного артриту в дорослих, які раніше не отримували терапію метотрексатом.

Був продемонстровано, що СИМПОНИ® у комбінації з метотрексатом зменшує частоту прогресування пошкодження суглобів за даними рентгенографії, а також покращує їх функціонування.

**Побітові ефекти.** СИМПОНИ® як монотерапія або в комбінації з метотрексатом показаний для лікування активного та прогресуючого псоріатичного артриту в дорослих, у яких раніше відзначалася нездовільна відповідь на терапію DMARD. СИМПОНИ® зменшує частоту прогресування псоріатичного артриту, що було продемонстровано за допомогою рентгенографії у пацієнтів, які мають підлітти захворювання із симетричними ураженнями більшості суглобів, а також покращує їх функціонування.

**Анкілозуючий спонділіт.** СИМПОНИ® показаний для лікування тяжкого активного анкілозуючого спонділіту в дорослих, у яких раніше відзначалася нездовільна відповідь на традиційну терапію.

**Виснажливі лиць.** СИМПОНИ® показаний для лікування активної форми виразкового коліту середнього або тяжкого ступеня в дорослих, у яких відзначалася нездовільна відповідь на традиційну терапію, включаючи кортикостероїди, 6-меркаптопурин (6-MP) або азатиоприн (AZA), чи за непереносимості або медичних протипоказань до застосування цих видів терапії.

**Протипоказання.** Падивна чутливість до голімумабу чи до інших компонентів лікарського засобу. Туберкульоз в активній формі або інші тяжкі інфекції, такі як сепсис та опортуністичні інфекції. Поширена чи тяжка серцева недостатність (класу III/IV за NYHA).

**Спосіб застосування та дози.** Ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, анкілозуючий спонділіт: призначають по 50 мг шпотовою підшкірною ін'єкцією 1 раз на місяць, в одній тій самий день місяця. **Виснажливі лиць:** пацієнтам із масою тіла менше як 80 кг призначають початкову дозу 200 мг, наступну — 100 мг на тиждень 2, потім по 50 мг що 4 тижні. Пацієнтам із масою тіла 80 кг або більше призначають початкову дозу 200 мг, наступну — 100 мг на тиждень 2, потім по 100 мг що 4 тижні.

**Спосіб застосування.** Для підшкірного введення. Для докладної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування.

**Дітя.** Ефективність та безпека застосування СИМПОНИ® дітям не встановлена. Доступні дані відсутні.

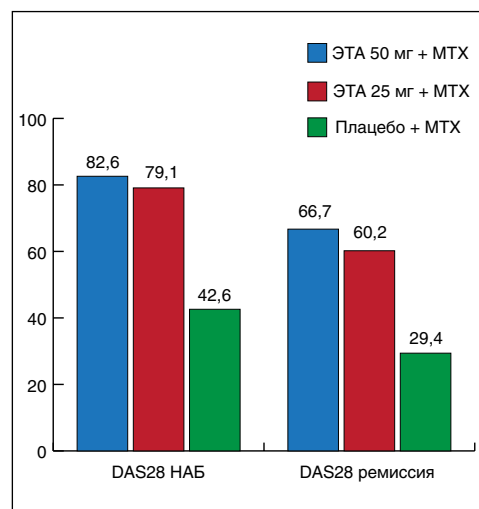
**Побічні реакції.** Під час клінічних досліджень найчастішими побічними реакціями, про які повідомлялося, були інфекції верхніх дихальних шляхів. Найсерйозніші небезпечні реакції включали серйозні інфекції (в тому числі сепсис, пневмонію, туберкульоз, нозальні грибки та опортуністичні інфекції), дисеміновані порухи, лихоманку, реактацію веру галугіту (HIV), застійну серцеву недостатність, аутоімунні процеси (вовчакоподібний синдром) та гематологічні реакції. Стосовно повного профілю безпеки препарату див. інструкцію для медичного застосування.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.** Ресурсіне посвідчення МОЗ України № UA/13065/01/01 від 26.02.2014 року терміном на 5 років. Тест складено відповідно до інструкції для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 26.02.2014 року, зі змінами від 04.02.2016 року.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Симпони®. 2. Kay et al. Ann Rheum Dis 2013, epub 14/06/13 (10.1136/annrheumdis-2013-204195). Скорочена версія інструкції для медичного застосування препарату Симпони®. Матеріал призначений для файліції вторинної здоров'я.



**Рис. 1. Частота наявності ремісії / низької активності хвороби по DAS28 у пацієнтів в дослідженні PRESERVE через 88 нед використання різних варіантів терапії**



Е.А. Гармиш, к. мед. н., отдел некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии  
ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», г.Киев

## Ремиссия при ревматоидном артрите: каковы возможности снизить дозу / отменить болезнь-модифицирующие препараты?

Продолжение. Начало на стр. 32.

Рекомендации Американской коллегии ревматологов (ACR) 2015 г. не содержат пункта об отмене БА при раннем РА. Это связано с тем, что к моменту достижения ремиссии у пациентов с ранним РА заболевание по определению уже не будет являться ранним. Относительно позднего

РА рекомендуется продолжать проводимую терапию у пациентов с НАБ и уменьшать дозу стандартных БМП, блокаторов ФНО, БА и тофацитиниба у пациентов в ремиссии при продолжении приема МТХ. Не рекомендуется отменять все препараты для лечения РА. Рекомендации по снижению дозы имеют

низкий уровень доказательности и основаны на мнении экспертов и клиническом опыте (J.A. Singh et al., 2016).

### Концепция снижения доз БМП

Возможность снижения доз и даже в некоторых случаях отмены БМП следует рассматривать у пациентов, которые находятся в состоянии устойчивой ремиссии. Ремиссия должна наблюдаться как минимум в течение 6 мес и быть документально подтвержденной не менее чем на трех последовательных визитах в клинику.

Основным доводом для снижения дозы и отмены БМП является безопасность терапии, так как частота развития побочных явлений, включая инфекции и опухоли, зависит от дозы. Например, у пациентов, которые принимали ЭТА, показано трехкратное снижение риска развития побочных явлений при снижении дозы вдвое (B. Raffeiner, 2010). Дополнительный аргумент – высокая стоимость БА в сравнении со стандартной терапией БМП. И наиболее важным доводом при уменьшении доз БМП является возможность разграничить истинное излечение от медикаментозной супрессии воспаления (G. Schett et al., 2016).

Условия, необходимые для снижения дозы БМП:

1. Пациент удовлетворяет критериям ремиссии по DAS28 (<2,6), DAS44 (<1,4), SDAI (<3,3), CDAI (<2,8), ACR/EULAR.
2. Ремиссия должна наблюдаться как минимум в течение 6 мес и быть документально подтвержденной не менее чем на трех последовательных визитах в клинику.
3. Применение определенных БМП в стабильной дозе в последние 6 мес.
4. Отсутствие потребности в приеме ГК для поддержания ремиссии.

С целью успешной отмены / снижения доз БМП необходимо информировать пациента о схеме снижения и тактике поведения при развитии обострения. Из практических соображений постепенное снижение дозы более предпочтительно по сравнению с быстрой отменой при приеме как синтетических, так и биологических БМП. В случае терапии биологическими БМП приемлемы такие варианты, как снижение дозы или увеличение интервалов между введениями. Важным является тщательный мониторинг активности болезни для своевременного выявления обострений. Восстановление исходного режима применения БМП согласно данным литературы обеспечивает купирование обострения и возвращение к ремиссии у всех пациентов.

### Предикторы обострения

В исследованиях HONOR и POET показано, что риск развития обострений ассоциируется с длительностью заболевания: пациенты с ранним РА имели более высокие шансы сохранения безлекарственной ремиссии. Данные регистра CORRONA свидетельствуют, что быстрый ответ на терапию БМП ассоциируется в последующем с хорошим удержанием ремиссии при снижении дозы препаратов.

Наиболее важным предиктором отсутствия обострения является «глубокая» ремиссия, без наличия признаков остаточного воспаления. Концепция связи остаточного субклинического воспаления с риском развития обострения послужила основой для определения прогностической роли инструментальных методов исследования. По данным трех исследований установлено, что наличие кровотока в синовиальной оболочке в режиме энергетической доплерографии (ЭД) является строгим предиктором обострения при отмене биологических БМП. Согласно данным B. Saleem и E. Naredo пациенты с ЭД >0 более подвержены обострениям при отмене блокаторов ФНО, нежели пациенты с ЭД=0. В комбинации с базовым уровнем DAS28 прогностическое значение доплерографии при ультразвуковом исследовании (УЗИ) суставов возрастает. В дополнение к этому исследование Alivernini и соавт.

продемонстрировало, что синовиальная гипертрофия также ассоциируется с риском развития обострений при снижении дозы / отмене блокаторов ФНО. Авторы также показали, что при отсутствии синовиальной гипертрофии наблюдаются минимальные воспалительные изменения при гистологическом исследовании.

Из сывороточных биомаркеров наилучшим предиктором обострения является позитивность по анти-ЦЦП. Эти данные подтверждены в исследованиях BeSt, HIT HARD и POET. Согласно данным исследования RETRO более 70% пациентов с обострением были позитивны по анти-ЦЦП. Интересен факт, что анти-ЦЦП-негативные пациенты имели значительно более низкую частоту развития обострений вне зависимости от того, была ли исходная терапия продолжена, уменьшена или отменена. Таким образом, наличие анти-ЦЦП у пациентов в ремиссии может указывать на наличие субклинического аутоиммунного процесса, который будет препятствовать успешной отмене / снижению интенсивности терапии.

В отношении СРБ не доказана прогностическая значимость в контексте удержания ремиссии, несмотря на широкое использование для оценки активности заболевания в клинической практике.

### Современная концепция ремиссии при РА

В настоящее время ремиссия при РА в основном определяется показателями клинических индексов, которые более сосредоточены на регистрации таких симптомов заболевания, как болезненные и припухшие суставы, нежели на непосредственном определении интенсивности синовиального воспаления. Истинная ремиссия – это стабильность всех составляющих: клинической, инструментальной/серологической и иммунологической (рис. 3, 4). В отличие от клинической ремиссии, основанной на определении суставного синдрома, инструментальная/серологическая ремиссия может быть констатирована только при полном отсутствии синовита (G. Schett et al., 2016). Высокая предиктивная значимость УЗИ суставов и сывороточных биомаркеров в прогнозировании риска развития обострений при снижении доз / отмене БМП подтверждает эту концепцию. И наиболее трудндостижимой является «перезагрузка» аутоиммунитета при РА – так называемая иммунологическая ремиссия (рис. 3). Согласно этой концепции результаты исследований, проведенные с использованием более строгого определения понятия «ремиссия», основанного на отсутствии клинических признаков воспаления, нормализации сывороточных и инструментальных маркеров воспаления и даже исчезновении аутоантител (сероконверсия), позволяют с высокой частотой прогнозировать достижение безлекарственной ремиссии и даже выздоровления. Тщательная оценка динамики клинико-лабораторных показателей при снижении доз / отмене БМП позволит лучше понять пути и выделить маркеры, которые указывают на разрешение воспаления при РА.

В конечном итоге результатом субоптимального контроля над заболеванием является прогрессирование суставной деструкции. В исследовании HONOR Y. Tanaka и соавт. показали отсутствие рентгенологического прогрессирования при отмене блокаторов ФНО (Ann. Rheum. Dis. 2015). В этой связи очень важно своевременно возобновить терапию при развитии обострения, чтобы не допустить формирования длительного периода высокой активности, который может являться триггером суставной деструкции.

В заключение необходимо отметить, что у пациентов в ремиссии с отсутствием синовита по данным УЗИ суставов нормализация иммунологических показателей и небольшая длительность заболевания ассоциируется с возможностью успешной отмены блокаторов ФНО при комбинации их с МТХ.

RHUA/BIO/0217/0005

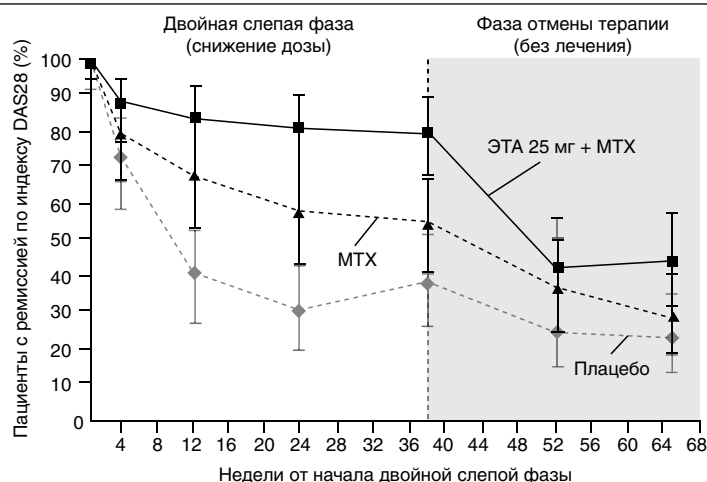


Рис. 2. Динамика количества пациентов в состоянии ремиссии по DAS28 на фоне снижения дозы / отмены этанерцепта (ЭТА) по данным исследования PRIZE

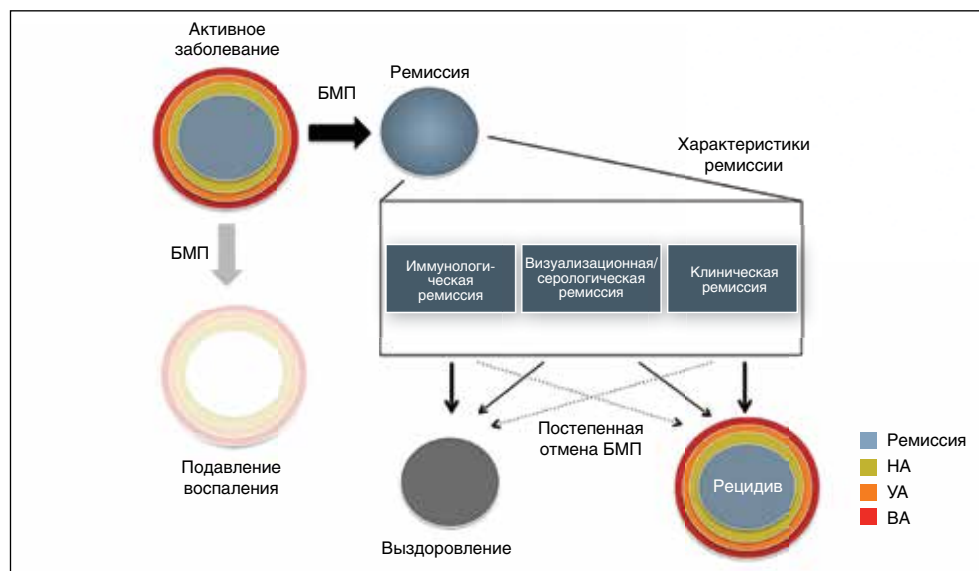


Рис. 3. Современная концепция РА: от активного заболевания к выздоровлению

Примечание. БМП подавляют воспаление у пациентов с РА, в идеале переводя процесс от высокой (ВА), умеренной (УА) или низкой активности (НА) к ремиссии. Под ремиссией подразумевается несколько состояний:

- 1) иммунологическая ремиссия (ИР), что означает перезапуск иммунной системы и сероконверсию с очищением от аутоантител (наблюдается редко);
- 2) визуализационная/серологическая ремиссия (В/СР), показателем которой является истинное отсутствие воспаления (синовита) по данным инструментальных методов исследования или сывороточных биомаркеров;
- 3) просто клиническая ремиссия (КР) – отсутствие признаков и симптомов поражения суставов. Частота развития обострений зависит от типа ремиссии. Вероятность выздоровления наиболее высока при развитии ИР, ниже – при В/СР и наиболее низкая – при КР. Толщина стрелок на рисунке указывает на силу взаимосвязи между текущим состоянием пациента и выздоровлением или обострением.

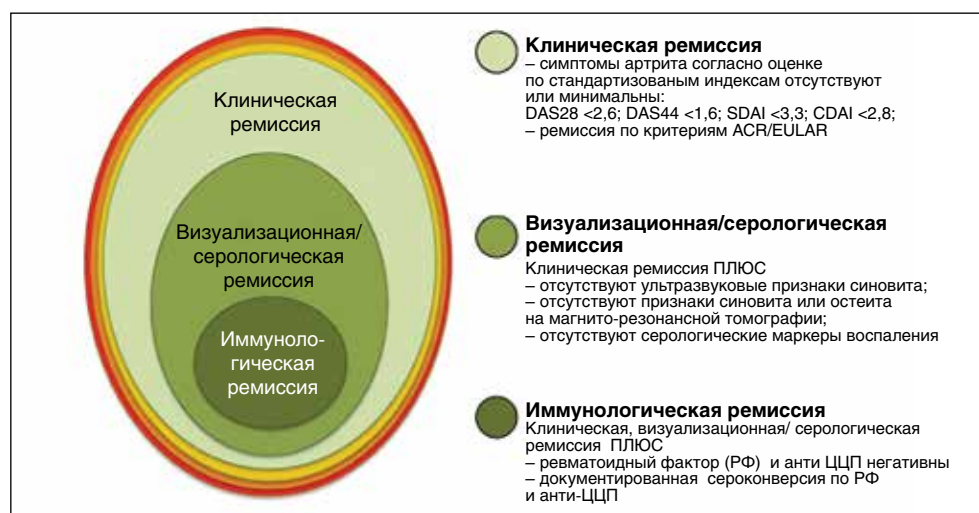


Рис. 4. Модель ремиссии при РА (адаптировано по G. Schett и соавт., 2016)

Примечание. Ремиссия (зеленым) может иметь различные характеристики. В общем ремиссия определяется как отсутствие (или как минимум снижение до очень низкого уровня) артрит-ассоциированных симптомов. Состояние ремиссии, как правило, регистрируется согласно показателям комбинированных индексов для оценки активности заболевания. Состояние глубокой ремиссии определяется как отсутствие синовита и остеита по данным инструментальных методов исследования или сывороточных маркеров воспаления (мультибиомаркер активности болезни). Иммунологическая ремиссия характеризуется сероконверсией РФ и анти-ЦЦП от позитивного к негативному.



ДАЙДЖЕСТ

Экстракт МАРТИНИИ — мощный ингибитор ЦОГ-2: новое исследование объясняет лечебный эффект при воспалении

Экстракт МАРТИНИИ душистой (Nardagorphytum groscombens) представляет собой средство для лечения боли в спине, остеоартрита, остеоартроза. В предыдущих исследованиях было установлено, что основными компонентами экстракта являются терпеновые гликозиды — гарпагозид и гарпазид, демонстрирующие выраженное противовоспалительное и анальгетическое действие (J.E. Chrubasik et al., 2006; L. Zhang et al., 2011). В 2016 году было опубликовано первое исследование молекулярного докинга гарпагозида и гарпазида. В нем получены совершенно новые данные о механизмах противовоспалительного действия компонентов экстракта МАРТИНИИ.

Компьютерное моделирование молекулярных взаимодействий подтвердило, что оба гликозида экстракта МАРТИНИИ являются мощными ингибиторами ключевого фермента воспалительного каскада в периферических тканях — циклооксигеназы 2 типа (ЦОГ-2). Вычисленная энергия связывания с ферментом для молекул гарпагозида и гарпазида составила 9,13 и 5,53 ккал/моль вещества соответственно. Стабильность инактивации активного центра молекулы ЦОГ-2 обеспечивается множественными водородными и гидрофобными связями. Хотя гарпагозид сильнее связывается с ЦОГ-2, гарпазид в большей мере отвечает пяти критериям Lipinski для биодоступности пероральных лекарственных средств, известным также как «правило пятерки» (не более 5 доноров и не более 10 акцепторов водородной связи в молекуле;

молекулярная масса — менее 500 дальтон; октанолово-водный коэффициент распределения, отражающий растворимость в воде и липидах, — не выше 5).

Таким образом, данное исследование показало, что **компоненты экстракта МАРТИНИИ обладают выраженным эффектом связывания ЦОГ-2** и в полной мере соответствуют требованиям к биодоступности пероральных лекарственных веществ (являются умеренно липофильными молекулами малых размеров).

Полученные результаты — очередной аргумент в пользу применения экстракта МАРТИНИИ в качестве альтернативы нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП). Как известно, НПВП остаются основой симптоматической терапии большинства ревматических заболеваний. Однако их длительное применение ассоциируется с опасными, а иногда и угрожающими жизни побочными эффектами, например желудочно-кишечными кровотечениями, почечной и печеночной недостаточностью. Целый ряд исследований показал значимый эффект экстракта МАРТИНИИ в купировании боли и воспаления. Кроме того, **применение экстракта МАРТИНИИ приводит к существенному снижению использования НПВП и обезболивающих средств.**

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

Источник: A. Rahimi et al. Asian Pacific Journal of Tropical Disease, 2016; 6 (3): 227-231.

# СУСТАМАР

Экстракт МАРТИНИИ 480 мг

## Мрія суглобів!

Новий німецький хондропротектор комбінованої дії

Лікування захворювань суглобів та хребта

Ефективність та безпека доведені ґрунтовними дослідженнями

\* - Ribbat J.M., Schakau D. Behandlung chronisch aktivierter Schmerzen am Bewegungsapparat. Natura Med 16 (2001) N3, s 23-30. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Сустамар Р.Л. МОЗ № UA/12869/01/01 від 09.04.2013 р. Заявник: Еспарма ГмбХ, Німеччина. Виробник: Фарма Вернгероде ГмбХ, Німеччина. Склад: 1 таблетка містить сухого екстракту з коріння мартинії западної 480 мг. Лікарська форма: Таблетки, вкриті оболонкою. Показання для застосування: Захворювання, що супроводжуються болем у спині, артрити, тендиніти, тендовагініти; коксартрози, гонартрози, спондилоартрози, остеохондроз та остеохондропатія, як хондропротектор для запобігання ураженням суглобів при інтенсивних навантаженнях. Протипоказання: Підвищена чутливість до компонентів препарату та інші. Побічні ефекти: Надмірна сенсибілізація та інші.

**esparma**  
www.esparma.com.ua

НОВИНИ МОЗ

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Уряд виділить 150 мільйонів гривень на розвиток мережі реперфузійних центрів

Кабінет Міністрів ухвалив постанову про розвиток в Україні мережі для надання допомоги пацієнтам із гострим інфарктом міокарда. Це дасть змогу на умовах співфінансування закупити необхідне для стентування ангіографічне обладнання.

На сьогодні згідно з розрахунками Європейської спілки кардіологів орієнтовна потреба України в невідкладних стентуваннях для пацієнтів із гострим інфарктом міокарда становить 16 тис., тоді як у 2016 році їх провели лише 6,8 тис.

Завдяки здійсненню міжнародною організацією централізованих закупівель стент-систем і витратних матеріалів (у 2017 році закуплять близько 11 тис. стентів) уперше в історії нашої держави кожен пацієнт, який потребує невідкладної ангіографії/стентування, матиме змогу отримувати їх безкоштовно.

Уряд ухвалив постанову «Про затвердження Порядку та умов надання субвенції з державного бюджету місцевим бюджетам на придбання ангіографічного обладнання». Вона передбачає закупівлю стаціонарного ангіографічного обладнання на умовах співфінансування з місцевих бюджетів.

Наша мета — розбудова регіональної реперфузійної мережі, яка дасть змогу принципово змінити систему надання допомоги пацієнтам із гострим інфарктом міокарда. Ефективне функціонування цієї мережі залежить не лише від наявності ангіографів. Це насамперед налагоджена й чітка робота всіх ланок — швидкої допомоги, реперфузійних центрів та кардіологічних відділень, які забезпечуватимуть післяопераційну реабілітацію пацієнтів.

Згідно з постановою закупівля ангіографів здійснюватиметься для багатопрофільних лікарень інтенсивного лікування II рівня в межах створених госпітальних округів, щоб забезпечити двогодинний доїзд пацієнтів з інфарктом міокарда до цих закладів охорони здоров'я.

Реперфузійні центри повинні функціонувати в режимі 24 години 7 днів на тиждень, 365 днів на рік (24/7/365). Кожен пацієнт, який потребує невідкладного стентування, забезпечуватиметься якісною й своєчасною діагностикою та ефективним і безкоштовним лікуванням. Відповідно до європейських протоколів лікування, стентування мають проводити в перші 2 год контакту пацієнта з медичним персоналом (максимум 12 год від початку симптомів).

Реперфузійні центри — це лише одна складова. Важливими є регулювання роботи екстреної медичної допомоги, що мусить бути забезпечена електрокардіографами та дефібриляторами, мати постійний телефонний зв'язок із реперфузійними центрами та відділеннями кардіології, а також навчання лікарів згідно із сучасними протоколами надання допомоги.

Діяльність реперфузійних центрів спрямована, у тому числі, на зниження рівня смертності пацієнтів із гострим коронарним синдромом. На сьогодні госпітальна летальність від інфаркту міокарда в клініках, що вже працюють як реперфузійні центри, становить 3-6%.

Зважаючи на досвід європейських країн, налагоджена робота мережі реперфузійних центрів в українських реаліях дасть змогу рятувати 3 тис. життів щорічно.

5 міфів про госпітальні округи

Одним із елементів змін у системі охорони здоров'я є формування госпітальних округів. Процес їх створення щойно стартував, але вже обріс різними міфами, які нерідко використовують на місцевому рівні для збурення суспільства. Спростовуємо 5 найпоширеніших міфів.

Міф 1. Госпітальні округи формує Міністерство охорони здоров'я

Географічні межі округу пропонує місцева влада, уряд їх тільки затверджує. Госпітальні округи створюють для впорядкування мережі медзакладів, які надають людям спеціалізовану медичну допомогу. У кожному госпітальному окрузі буде принаймні одна лікарня інтенсивного лікування, оснащена всім необхідним обладнанням, щоб надавати спеціалізовану медичну допомогу цілодобово.

Відстань до цієї лікарні має бути такою, щоб людина змогла доїхати туди щонайбільше за 1 год. Також госпітальний округ має охоплювати принаймні 120 тис. населення. І це єдині вимоги, які висуває МОЗ до формування госпітальних округів. Усі інші питання вирішують громади. Центральна влада в цей процес не втручається.

Міф 2. Унаслідок створення госпітальних округів закриватимуть лікарні

Може йтися тільки про перепрофілювання лікарень. Тобто замість малопотужних, малозавантажених, погано оснащених лікарень буде створено інші медичні заклади (центри реабілітації для учасників АТО, діагностичні центри, хоспіси тощо). А найкращі наразі лікарні будуть додатково технічно та кадрово підсилені, щоб кожен мешканець округу мав можливість дістати якісну медичну допомогу. Як саме лікарні потрібно перепрофілювати, вирішує місцева громада. Представники громади створюють госпітальну раду, що має до кінця 2017 року розробити план розвитку округу на 5 років, який має затвердити місцева рада. У документі чітко визначають мережу медзакладів, маршрути доїзду пацієнтів, обсяг інвестицій, необхідних для оснащення лікарень сучасним обладнанням.

Міф 3. Людей позбавляють доступу до медичної допомоги

Із точністю до навпаки. Завдяки впорядкуванню мережі медичних закладів, що відбудеться в процесі розвитку госпітальних округів, доступність якісного лікування для громадян збільшиться. Нині в Україні існують десятки лікарень, де лікарі оперують менш як 500 пацієнтів на рік. Водночас у Фінляндії, Німеччині, Великій Британії цей показник становить не менш як 4 тис. Лікуватися в малозавантажених лікарнях небезпечно. Лікар, який не має належної практики, втрачає кваліфікацію й не може надати якісної допомоги пацієнту. Наприклад, за стандартами Всесвітньої організації охорони здоров'я лікар має приймати не менш як 400 пологів на рік, у такому разі він здатен забезпечити якість своїх послуг. Для порівняння: в одній із районних лікарень Полтавської області приймають 89 пологів на рік. Чи зможуть лікарі цієї лікарні надати якісну медичну допомогу породіллям і новонародженим? Завдяки впорядкуванню мережі медичних закладів у кожному госпітальному окрузі буде принаймні одна потужна лікарня інтенсивного лікування, яка працюватиме 24 години на добу 7 днів на тиждень. Вона буде забезпечена сучасним обладнанням, там працюватимуть висококваліфіковані лікарі, котрі матимуть належну практику. Якість лікування в такому медичному закладі буде значно вища.

Міф 4. Можна створювати необмежену кількість госпітальних округів в області

Створення потужної лікарні в кожному районі — це утопія й нерациональне витрачання коштів. Щоб лікарі мали належне навантаження, а обладнання використовувалося максимально ефективно, кількість населення округу має становити щонайменше 120 тис. осіб. До речі, в країнах Європи цей показник є вищим. Наприклад, у Фінляндії він становить у середньому 275 тис. осіб. Перехід на нову систему фінансування охорони здоров'я передбачає, що гроші йтимуть за пацієнтом. Тобто розмір фінансування з бюджету на лікарню прямо залежатиме від кількості пацієнтів, які отримали в ній медичну допомогу. І, якщо лікарні не матимуть достатньо пацієнтів, місцевим органам влади доведеться самостійно шукати кошти на їх утримання та гідну зарплату лікарям.

Міф 5. Госпітальні округи не можна створювати до завершення адміністративно-територіальної реформи

Створення госпітальних округів не залежить від адміністративно-територіальної реформи й процесу утворення об'єднаних територіальних громад. Госпітальний округ не є рівнем влади, він не є юридичною особою чи суб'єктом господарювання. Госпітальний округ — це інструмент співпраці громад, щоб ухвалювати рішення стосовно закладів вторинної медичної допомоги серед міст обласного значення, районів та об'єднаних територіальних громад. Громадам уже зараз потрібно ефективно управляти своєю власністю — лікарнями. І вже зараз, а не колись у майбутньому, впорядковувати мережу медичних закладів і підвищувати якість надання медичної допомоги.



**О.О. Торбас**, к. мед. н., відділ симптоматичних артеріальних гіпертензій, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

# Україна пропонує власний винахід на ринку технологій діагностики артеріальної гіпертензії

**Багато сучасних досягнень у терапії базуються на тих фундаментальних положеннях, які розробили й запропонували видатні науковці та клініцисти нашої країни. Такі постаті, як Стражеско, Образцов, Василенко, Шкляр та інші, сформували наш сьогоденний терапевтичний світогляд. Видатні вчені нашої країни залишили по собі величезний спадок у вигляді наукових праць та підготовлених ними учнів. Завдяки цьому в Україні на сьогодні сформовано декілька шкіл терапії, що відрізняються лише окремими науковими поглядами та підходами до діагностики, проте об'єднані єдиною ідеєю. Ідеєю того, що терапія – це мистецтво, а не ремесло. Лікаря в Україні притаманне унікальне клінічне мислення, він здатен відійти від стандартного підходу, поглянути на проблему в цілому, оцінити всі «за» і «проти» та обрати найбільш доцільну в конкретному випадку тактику.**

Перечитуючи підручники з пропедевтики внутрішніх хвороб, дивуючись, наскільки об'ємну інформацію можуть дати звичайні методи фізикального обстеження пацієнта. Ці методи були запропоновані у часи, коли лікарям доводилося працювати в надскладних умовах, а звичні для нас методи обстеження пацієнтів були їм недоступні. У таких умовах проведення чіткої діагностики видавалося завданням неможливим, проте терапевти свого часу могли зробити неможливе. Саме тому іноземні клініцисти, оцінюючи роботу лікаря в Україні, із захватом коментують: «...Ви навчилися сокирою ограновувати діаманти».

Однак медицина не стоїть на місці та розвивається. Тож на сучасному етапі деякі з тих знань, що були запропоновані раніше, втратили свою актуальність. На етапі спеціалізованої та кваліфікованої медичної допомоги, особливо у великих містах, в арсеналі лікаря з'являються високотехнологічні інструментальні методи діагностики. Звісно, не варто одноозначно й цілковито покладатися на техніку, проте її використання наразі дало змогу виключити горезвісний «людський фактор», який, на жаль, ще іноді можемо спостерігати, наприклад, під час звичайного вимірювання артеріального тиску (АТ) механічним тонометром. Сучасні прилади характеризуються надзвичайною точністю і чутливістю. Іноді саме високочутливі прилади дають змогу розставити останні крапки над «і» й встановити остаточний діагноз.

У нашій рутинній практиці ми звикли покладатися на дані, отримані за допомогою приладів, як правило, іноземного виробництва. Американські, японські або європейські – усі вони довели свою високу точність та практичну цінність. Такі прилади і коштують зазвичай недешево. Бурхливий науково-технічний розвиток у медицині торкнувся і сфери діагностики артеріальної гіпертензії (АГ). Тривалий час наявність підвищеного АТ вирішувалася просто – шляхом рутинного його вимірювання на плечі у кабінеті лікаря. Метод простий, доступний, не потребує спеціальної підготовки персоналу. Проте згодом з'явилися запитання: чому в різних пацієнтів за одного й того самого рівня АТ на прийомі подальший розвиток АГ та її ускладнень відрізняється? Чи, може, звичайне вимірювання АТ надає нам неповну інформацію?

Сьогодні ми знаємо про такі стани, як «гіпертензія білого халата», «маскована гіпертензія», про порушення циркадного ритму АТ, а також про наявність пацієнтів із недостатнім зниженням або підвищенням нічного АТ (non-dippers або night-peakers). Перелічені клінічні ситуації та багато інших можливо оцінити лише за допомогою добового моніторування АТ (ДМАТ).

Ідея монітувати рівень АТ упродовж доби виникла порівняно нещодавно, але надзвичайно інформативність методу здобула прихильність лікарів усього світу. Обстеження пацієнта з АГ уже важко уявити без ДМАТ. Більше того, необхідність його проведення закріплена національним протоколом і стандартами надання медичної допомоги. Тепер уже мало хто пригадає, що на початку імплементації у практику ця методика викликала більше запитань, аніж схвальних відгуків від лікарів. Науковці завжди ставляться з неприхованим азартом до всіх новітніх технічних розробок, що

з'являються на ринку. Нові методи дають нові дані, які в науковій роботі мають величезне значення й іноді дають змогу поглянути на питання патогенезу або фармакотерапії під новим кутом. Тож нові ідеї завжди знаходять великий резонанс у наукових роботах.

Ставлення практичних лікарів до новачків, як правило, більш стримане. У рутинну клінічну практику потрапляє лише добре перевірений метод, що не потребує значних фінансових витрат і часу. Стосовно втілення ДМАТ було чимало питань і проблем, утім, як виявилось, усі ці проблеми на практиці можна легко подолати. Тож методика ДМАТ нарешті перейшла із суто наукової площини у більш практичну і тепер має важливе значення під час встановлення діагнозу АГ.

Проте, на жаль, лише у межах наукової діяльності залишається інший, не менш корисний метод діагностики – оцінка жорсткості судин. Цю методику досить добре вивчено й висвітлено не лише в закордонній, а й у вітчизняній медичній літературі. Однак, як свідчить досвід, в Україні серед клініцистів наразі мало тих, хто розуміє роль таких показників, як центральний АТ, індекс аугментації та швидкість пульсової хвилі. У нашій країні ці прилади були доступні лише в декількох центрах та використовувалися суто з науковою метою. Вітчизняні науковці опублікували багато робіт і прочитали чимало лекцій на тему жорсткості артерій, проте, на жаль, ця проблема залишається поза полем зору практичних лікарів. І це не дивно, адже практичному лікарю цікава насамперед та інформація, яку він зможе застосувати й реалізувати вже сьогодні в повсякденній діяльності. Теоретичні знання, які не закріплені на практиці, швидко загублюються.

Відтак тоді, коли методики контурного й швидкісного аналізу пульсової хвилі вже широко застосовувалися у рутинній практиці за кордоном, Україна впродовж тривалого часу залишалася обабіч цього науково-технічного діагностичного прогресу. Тепер у нас з'явилася можливість докорінно змінити цю ситуацію.

Утім, спочатку відповімо на логічне запитання: навіщо досліджувати жорсткість артерій, якщо у своїй практиці лікар не відчуває потреби оцінювати ці показники?

Розглянемо питання, для чого, власне, розробляти цей метод. Дослідження жорсткості артерій розпочалися ще в 50-60-х рр. минулого століття. Виявилось, є ще один орган-мішень, ступінь ураження якого, як не дивно, не визначають на практиці, проте він уражається одним із перших і через це запускає «ланцюгову реакцію» пошкодження інших органів-мішеней. Йдеться про судини, а саме – про порушення пружно-еластичних властивостей артерій, особливо середнього та дрібного калібру. В умовах клініки можна провести оцінку ураження судини як органа-мішені за допомогою стандартизованого методу – визначення товщини комплексу інтима-медіа (КІМ). Однак, незважаючи на те що потовщення КІМ корелює з підвищеною жорсткістю судин, на практиці це не є свідченням прямого порушення пружно-еластичних властивостей артерій. Жорсткість судин починає підвищуватися разом із першими підвищеннями рівня АТ. Цей процес розпочинається рано, ще до збільшення товщини КІМ, яке



О.О. Торбас

є більш грубим проявом порушень і спостерігається, як правило, в осіб із тривалим перебігом АГ. У цих пацієнтів до того ж нерідко наявні гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ) та ураження інших органів-мішеней.

Оцінка пружно-еластичних властивостей артерій дає змогу виявити зміни судин при АГ у більш ранні строки. Уявімо, що у нас з'явилася можливість діагностувати онкологічні захворювання на стадії рак in situ. Скільки людських життів вдалося б урятувати! АГ «конкурує» з онкологічними захворюваннями за кількістю смертей, які реєструють щороку. Саме тому оцінка найбільш ранніх змін органів-мішеней при АГ залишається завданням номер один сучасної кардіологічної науки.

На практиці оцінити жорсткість артерій нескладно – за швидкістю поширення пульсової хвилі (ШППХ). Уявімо дві труби, через які ми пропускатиемо воду, аби заповнити басейн. Одна труба металева, друга – еластична, виготовлена з гуми. При цьому напір, з яким подається вода у труби, однаковий в обох випадках. Найшвидший у нашому випадку метод – це заповнювати басейн через металеву трубу, адже в такому разі зайва енергія не витрачається на деформації стінки труби і вектор швидкості проходження рідини буде спрямований суто лінійно, а отже, і швидкість проходження рідини виявиться вищою. Під час проходження рідини гумовою трубою завдяки гідростатичному тиску труба буде деформуватися і розтягуватися, а частина енергії, вектор якої спрямований у бік стінки, витратиться на її деформацію, і що вищою є еластичність цієї труби, то більше енергії ми втратимо й, відповідно, меншими виявляться результуючий вектор енергії і швидкість. Тобто між жорсткістю стінки труби і швидкістю проходження рідини трубою існує залежність.

Як це працює на рівні судин? Маючи точку А, де ми можемо визначити пульсацію на одній артерії, і точку Б, де визначається пульсація іншої артерії, а також вимірявши відстань між ними, ми можемо встановити, з якою швидкістю проходить пульсова хвиля від сегмента А до сегмента Б. У ході проведення подібних досліджень у популяції здорових осіб встановлено референтні межі значень для цього показника. У разі перевищення ШППХ з упевненістю можна говорити про те, що у цього пацієнта стінки артерії більш жорсткі, ніж у нормі.

Аналіз ШППХ – простий і надзвичайно інформативний метод, який на сьогодні увійшов у світові рекомендації з діагностики і лікування АГ.

Ще одним корисним методом є контурний аналіз пульсової хвилі. У низці експериментів на тваринах було показано, що графік зміни тиску, отриманий шляхом інвазивного вимірювання, з часом майже ідентичний графіку пульсового сигналу, зареєстрованого внаслідок коливання стінки артерії. Тобто для оцінки тиску в судині достатньо зареєструвати хвилю коливання її стінки.

Шляхом проведення інших експериментів було доведено, що для судинного русла характерним є явище «ампліфікації» пульсової хвилі. Пульсова хвиля, рухаючись далі артеріями, відповідно до законів фізики мала б «згасати», прямуючи далі до периферії. Але цього не відбувається, оскільки щодалі від серця артерії з еластичних перетворюються на м'язові, і скорочення їхніх стінок «підхоплюють» пульсову хвилю, забезпечуючи



кровообіг до найбільш дистальних відділів тіла людини. Тобто проходження пульсової хвилі з абсолютно пасивного явища перетворюється на активний процес в артеріях м'язового типу. Сучасні прилади, за допомогою яких вимірюють ШППХ, визначають швидкість в артеріях еластичного і м'язового типів окремо, адже перший показник дає змогу оцінити еластичність великих судин, другий — тонус судин дрібнішого калібру. Варто зазначити, що переважно лише рівні систолічного і пульсового АТ змінюються на різних сегментах артеріального дерева, при цьому рівні діастолічного й середнього АТ — величини майже незмінні.

Отже, маючи рівень АТ на плечі, зареєструвавши контур пульсового сигналу там, де пальпується пульсація артерій, урахувавши явище ампліфікації і знаючи «крок» ампліфікації, визначений експериментально, можна вивести таке математичне рівняння, котре дасть змогу оцінити рівень АТ не в тій периферичній артерії, для якої ми зареєстрували контур сигналу, а значення тиску в аорті. Таке рівняння вдалося вивести, і воно має назву трансферної функції, застосування якої зробило можливим оцінку певних параметрів гемодинаміки в аорті неінвазивно.

ЛШ здорової людини під час скорочення виштовхує приблизно однакову кількість крові, навіть за умови коливання рівня АТ, а отже, хвилі викиду завжди залишатимуться майже однаковими. Якщо відбита хвиля повертається в систолу ЛШ, то це призведе до підвищення тиску, проти якого ЛШ виганяє кров із камери. Розуміння цього механізму так само, як і визначення значень систолічного та діастолічного АТ в аорті шляхом реєстрації пульсового сигналу, допомагає провести аналіз взаємодії викиду ЛШ і зростання рівня АТ.

Рівень аортального тиску напряму залежить від жорсткості артерій. Адже АТ в аорті є результатом накладання двох хвиль тиску — прямої і відбитої. У нормі під час систоли ЛШ утворюється пряма хвиля тиску, що прямує до периферії. Далі пульсова хвиля, зустрівшись зі спротивом периферичного артеріального русла, відбивається і прямує назад в аорту. Всі точки по ходу артеріального дерева, де відбувається відбиття пульсової хвилі, позначаються збірним терміном «точка відбиття». Локалізація «точки відбиття» пульсової хвилі залежить від пружно-еластичних властивостей артерій. У нормі відбита хвиля повертається в аорту із запізненням. У разі збільшення жорсткості артерій «точка відбиття» присувається ближче до аорти, а отже, і відбита хвиля повернеться раніше, збільшуючи при цьому рівень АТ в аорті. Збільшення («аугментацію») центрального систолічного АТ відбитою хвилею тиску називають тиском аугментації. Частка цього тиску в загальному рівні центрального систолічного АТ виражається у відсотках і має назву індексу аугментації. Проте зростання центрального АТ унаслідок повернення пульсової хвилі залежить не лише від стану артерій та розміщення «точки відбиття», а й від частоти серцевих скорочень (ЧСС): у разі зниження частоти пульсу, навіть за нормального стану артерій, відбита хвиля тиску встигає повернутися у систолу ЛШ. З цієї причини було запропоновано термін «індекс аугментації», стандартизований до ЧСС 75 уд/хв, який є більш точним показником, що дає змогу усунути вплив ЧСС на визначення ступеня аугментації. У принципі, індекс аугментації залежить від тону артерій м'язового типу, тому на практиці його використовують з метою оцінки стану артерій більш дрібного калібру, що відкидає необхідність реєстрації ШППХ артеріями м'язового типу. До речі, для останньої не вдалося довести достовірного взаємозв'язку з прогнозом, на відміну від ШППХ артеріями еластичного типу.

Тим часом трансферна функція допомагає оцінити низку інших цікавих параметрів гемодинаміки, які іноді вносять до стандартного протоколу окремих приладів. Для більшості з них не доведено значного впливу на прогноз у клінічних дослідженнях, проте на практиці окремі параметри можуть допомогти лікареві як в оцінці стану пацієнта, так і у виборі найбільш ефективного методу лікування.

Не дивно, що формула трансферної функції розробляється для кожного приладу окремо і залишається його комерційною таємницею. Для користувача ця формула — «чорний ящик». Ми не знаємо, за яким принципом апарат вимірює ці показники гемодинаміки, і можемо орієнтуватися лише на дані досліджень валідації приладу та покладатися на власний досвід.

Відтак процес розробки приладу, який забезпечує контурний і швидкісний аналіз пульсової хвилі, зводиться до пошуку «ідеальної формули», котра дасть змогу максимально зближувати результати неінвазивного та інвазивного досліджень. Те, що таку формулу вдалося вивести і створити на її основі відповідне програмне забезпечення, — надзвичайна подія в сучасній вітчизняній медичній техніці.

Українські прилади ДМАТ виробництва ТОВ «ІКС-Техно» (м. Київ) здобули прихильність лікарів усієї країни. Адже розробники вимірювачів прагнули не лише забезпечити високу якість досліджень, а й зробити прилад максимально зручним для використання як лікарем, так і пацієнтом. Крім того, демократична вартість приладу вітчизняного виробництва дає змогу використовувати його не тільки у приватних, а й у державних закладах надання медичної допомоги. Тож і не дивно, що саме на базі цього широковідомого вимірювача й було розроблено алгоритм оцінки параметрів жорсткості артерій.

Прилад ВАТ 41-2 виробництва ТОВ «ІКС-Техно» — професійний добовий монітор АТ і ЧСС із зовнішнім інтерфейсом обміну даними з персональним комп'ютером (ПК) і програмним забезпеченням. Вимірювач являє собою автоматичний прилад, що діє за осцилометричним методом, для разових вимірювань і ДМАТ. За допомогою попередньо заданої програми вимірювач упродовж 24-72 год вимірює систолічний та діастолічний АТ і ЧСС. Результати вимірювань зберігаються в пам'яті вимірювача необмежений час. Аналіз цих даних на ПК забезпечує визначення середньодобових, максимальних та мінімальних значень центрального та периферичного АТ, ЧСС, а також їх коливання протягом доби. Вимірювач призначений для проведення разових вимірювань та ДМАТ і ЧСС у клінічних умовах медичних установ, а також для використання в домашніх та робочих умовах пацієнта. Спеціально для проведення контурного й швидкісного аналізу пульсової хвилі було розроблено програмне забезпечення «Algorithm Debugger», за допомогою якого розраховують основні показники центрального аортального тиску та жорсткості судин, котрі слід розглянути докладніше.



Рис. 1. ВАТ 41-2 — професійний добовий монітор АТ і ЧСС із зовнішнім інтерфейсом обміну даними з ПК і програмним забезпеченням

#### Вимірювання центрального аортального тиску і параметрів жорсткості в аорті за допомогою ВАТ 41-2

Вимірювач дає змогу неінвазивно визначити рівні АТ в аорті. У приладі ВАТ 41-2 параметри центрального АТ визначають шляхом аналізу периферичної пульсової хвилі без застосування перетворювальної функції з використанням валідованого математичного методу за допомогою аналізу другого систолічного піку (SBP2) пульсової хвилі на плечовій артерії.

Для оцінки абсолютних показників центрального систолічного й пульсового аортального тиску використовують калібрування значень відповідно до рівня АТ у плечовій артерії за допомогою вимірювання осцилометричним методом. В основу калібрування покладено принцип, відповідно до якого приймається припущення, що різниці між рівнями середнього й діастолічного АТ в аорті та плечовій артерії майже немає.

Аналіз центральної пульсової хвилі передбачає, крім визначення значень центрального систолічного й пульсового аортального тиску, оцінку індексу аугментації в аорті. Індекс аугментації — показник відносний, для

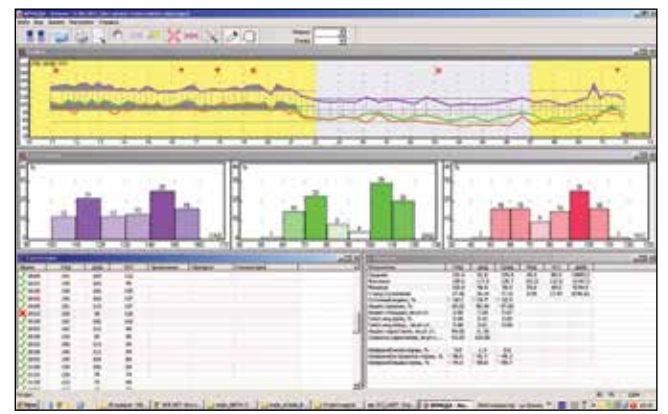


Рис. 2. Принцип роботи добового монітора ВАТ 41-2

його визначення використовувати методику калібрування не обов'язково.

В основу розрахунку індексу аугментації в аорті покладено формулу лінійної регресії між значеннями індексів аугментації в аорті та плечовій артерії, які добре корелюють між собою (коефіцієнт регресії  $r=0,92$ ). Формула розрахована й уточнена за результатами клінічного дослідження, котре проводили в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», в ході якого параметри жорсткості артерій та центрального тиску в кожного пацієнта вимірювали відразу трьома приладами — ВАТ 41-2, «Sphygmo Cor» і «Complior».

#### Дослідження

У дослідження залучили чоловіків і жінок віком від 35 до 75 років зі встановленою есенціальною АГ, які раніше не лікувалися або у яких на тлі лікування не вдалося досягти цільового рівня АТ ( $<140/90$  мм рт. ст.). Критеріями виключення були наявність постійної форми фібриляції передсердь, часте порушення серцевого ритму у вигляді передсердних або шлуночкових екстрасистол (6 і більше за 1 хв), індекс маси тіла  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>, гостра серцева недостатність, вагітність або лактація, хронічне обструктивне захворювання легень у стадії загострення, вторинна АГ, епізоди виразної артеріальної гіпотензії в анамнезі, некомпенсовані захворювання печінки, виразна ниркова недостатність, серцева недостатність III-IV функціонального класу, клапанні вади серця, стан після хірургічного втручання (менш як 1 міс), значні психічні розлади.

Дослідження проводили за такими етапами: скринінг (перевірка відповідності критеріям включення у дослідження); період спостереження, що передбачав два візити. На початку дослідження (перший візит) лікар проводив скринінг і приймав рішення про включення пацієнта у дослідження, оцінюючи відповідність критеріям включення або невключення. За умови відповідності всім критеріям включення та за відсутності критеріїв виключення пацієнта запрошували на перший візит, на якому за допомогою трьох приладів («Sphygmo Cor», «Complior» та ВАТ 41-2 у режимі вимірювання параметрів жорсткості судин) послідовно у положенні лежачи визначали такі показники: офісний систолічний і діастолічний АТ, ЧСС, центральний систолічний АТ, індекс аугментації, ШППХ артеріями м'язового та еластичного типу, час вигнання, субендокардіальний індекс Бакберга. Окремо за допомогою апарата «Omron M-10» вимірювали рівень офісного АТ і ЧСС на плечі, на основі яких відбувається калібрування сигналу на апаратах «Sphygmo Cor» і «Complior». Прилад ВАТ 41-2 калібрує пульсовий сигнал на основі власних вимірювань офісного АТ і ЧСС. Під час другого візиту (наступного дня) пацієнта обстежували за тією самою схемою.

Програмне забезпечення «Algorithm Debugger» для визначення параметрів жорсткості судин за допомогою приладу ВАТ 41-2 попередньо інсталиювали на ПК. Вимірювання вищенаведених параметрів виконували відповідно до власної експлуатаційної документації на прилад. Спершу проводили вимірювання за допомогою аналогів («Sphygmo Cor» та «Complior»), після того відразу застосовували прилад ВАТ 41-2. Проміжок між послідовними дослідженнями не мав перевищувати 10 хв.

Продовження на стор. 40.



# Україна пропонує власний винахід на ринку технологій діагностики артеріальної гіпертензії

Продовження. Початок на стор. 38.

Оцінку ефективності проводили за такими параметрами: відповідність показників центрального аортального тиску та ШППХ за даними BAT 41-2 у режимі аналізу параметрів жорсткості судин порівняно з результатами на апаратах «Sphigmo Cor» та «Complior».

Результати дослідження свідчать про те, що методики контурного й швидкісного аналізу пульсової хвилі дають унікальну клінічну інформацію, яку неможливо оцінити за допомогою інших методів діагностики в пацієнтів з АГ. Показники, які вимірюють за допомогою приладу BAT 41-2, значно корелюють із даними, що їх отримують із використанням приладу «Sphigmo Cor», який європейські експерти з АГ визнали золотим стандартом неінвазивного вимірювання центрального АТ. Виконувати вимірювання приладом BAT 41-2 швидше і зручніше порівняно з приладами «Complior» і «Sphigmo Cor», він не потребує спеціальної підготовки оператора, відтак його можуть використовувати лікарі як у поліклініці, так і у стаціонарі.

Крім того, прилад BAT 41-2 дає змогу оцінити такі параметри:

1. Нормалізований індекс аугментації за ЧСС 75 уд/хв – показник, що дає змогу оцінити приріст АТ в аорті незалежно від частоти пульсу пацієнта.

2. Тривалість періоду вигнання ЛШ, що визначається як проміжок часу від початку пульсації до інцизури на графіку пульсової хвилі. Цей показник характеризує здебільшого гемодинамічну ефективність систоли і на практиці дає змогу титрувати препарати, що впливають на рівень АТ і ЧСС, найбільш оптимально.

3. Індекс ефективності субендокардіального кровотоку (Subendocardial viability ratio – SEVR), що визначається як відношення площі під кривою пульсової хвилі тиску в аорті, котрі відповідають періоду діастолі (протягом якого клапан аорти закритий) і періоду систоли (протягом якого клапан аорти відкритий):

$$SEVR = (DPTI / SPTI) \times 100\%,$$

де DPTI – діастолічна площа, SPTI – систолічна площа.

Цей показник допомагає проаналізувати гемодинамічну ефективність діастолі щодо забезпечення коронарного кровотоку. На практиці це дає змогу в певних клінічних ситуаціях пов'язати зміни жорсткості артерій і показників гемодинаміки в аорті з недостатнім кровообігом у міокарді, що не завжди залежить лише від атеросклеротичного ураження коронарних артерій.

4. Систолічний індекс площі  $S_{sys}$  (систолічний індекс серцевого циклу) – відношення площі під кривою пульсової хвилі тиску в плечовій артерії, що відповідає періоду систоли (період, протягом якого клапан аорти відкритий), до площі повного серцевого циклу:

$$S_{sys} = SPTI / (SPTI + DPTI) \times 100\%.$$

5. Діастолічний індекс площі  $S_{dia}$  (діастолічний індекс серцевого циклу) – відношення площі під кривою пульсової хвилі тиску в плечовій артерії, що відповідає періоду діастолі (період, коли клапан аорти закритий), до площі повного серцевого циклу:

$$S_{dia} = DPTI / (SPTI + DPTI) \times 100\%.$$

Крім того, прилад дає змогу додатково проаналізувати низку цікавих параметрів і отримати протокол висновку експертного класу.

Під час проведення цього дослідження ми мали нагоду на власні очі пересвідчитися у якості вітчизняної техніки і в тому, наскільки відповідально і прискіпливо ставляться інженери до результатів своєї роботи. У ході дослідження алгоритм програми декілька разів змінювали, налаштовуючи методику оцінки контура результуючого пульсового сигналу. Впродовж валідації ми зі свого боку намагалися

«протестувати» прилад у максимально реальних клінічних умовах, включаючи у дослідження абсолютно різних за вихідними характеристиками пацієнтів: осіб молодого чи похилого віку, курців, пацієнтів із надзвичайно високим рівнем АТ або, навпаки, задовільним контролем АТ, пацієнтів із ожирінням та осіб із великим об'ємом плеча чи конусоподібним плечем. Апарат витримав вимірювання у різних умовах. Інженери дістали велику кількість корисної інформації, що дало змогу перелаштувати алгоритм для найбільш адекватної діагностики у широкого кола пацієнтів. Більше того, після завершення дослідження, спираючись на попередні результати, розробники розпочали роботу над підвищенням чутливості датчиків. Згодом їм вдалося вдвічі (!) збільшити чутливість датчика остаточної моделі приладу.

З точки зору оператора, з упевненістю можна сказати, що працювати з приладом BAT 41-2 було найзручніше порівняно з усіма трьома пристроями, які були доступні. Невеликі розміри приладу, його мобільність (що неможливо для інших двох приладів) та зручність у використанні вигідно вирізняють його з-поміж інших представлених приладів. Для вимірювання центрального АТ за допомогою приладу BAT 41-2 не потрібно виділяти окреме робоче місце або створювати спеціальні умови: вимірювач можна використовувати як у кабінеті лікаря на консультативному прийомі, так і у кабінеті функціональної діагностики, тобто у будь-якому приміщенні, де є можливість працювати з ПК.

За відгуками пацієнтів, вимірювання центрального АТ і параметрів жорсткості артерій не спричинило жодного дискомфорту, адже ця діагностична процедура не відрізняється від звичайного вимірювання офісного АТ стандартним електронним тонометром. Більше того, таке дослідження можна проводити у положенні сидячи, тоді як діагностику за допомогою інших двох апаратів необхідно обов'язково виконувати в положенні лежачи. Крім того, визначення пульсації не на одній плечовій артерії, а на трьох артеріях одночасно або по черзі створює додатковий дискомфорт для пацієнтів і потребує більше часу на проведення процедури.

Із вищезазначеного можна зробити висновок, що тепер такі поняття, як рівень АТ в аорті або жорсткість артерій, більше не є чимось «захмарним» для повсякденної клінічної практики: подібні технології стають доступними й перетворюються на реалії буденного життя. В Україні стають доступними для широкого кола пацієнтів і медичних фахівців унікальні діагностичні методи, технології, завдяки яким європейські лікарі щодня покращують якість надання медичної допомоги пацієнтам із АГ, рятуючи людські життя. Особливо надихає те, що з цією науково-технічною розробкою Україна може гідно змагатися у сучасних «перегонах технологій» із діагностики АГ. І, що важливо, цей прилад не є реплікою певного попереднього закордонного апарату. Вимірювач став результатом кропіткої праці вітчизняних інженерів і має низку унікальних, притаманних лише йому переваг з точки зору як технічних характеристик, так і зручності у використанні. Саме через це розробка вже викликала жвавий інтерес із боку клініцистів, які є першими замовниками вимірювачів цієї моделі пристроїв у нашій країні. Це означає, що вже найближчим часом кожен лікар в Україні зможе у своїй практиці оцінювати результати контурного та швидкісного аналізу пульсової хвилі у пацієнтів з АГ.

Ми плекаємо ширшу надію, що такі нововведення й позитивні зміни сприятимуть покращенню ситуації з діагностики й лікування АГ і лікарі зможуть надавати високоякісну та високотехнічну медичну допомогу більшій кількості пацієнтів.



Рис. 3. Комплекти BAT 41-2 (електронний блок, середня доросла манжета, велика доросла манжета, подовжувач, елементи живлення, AAA-модуль Bluetooth, програмне забезпечення «АРИАДА» CD-ROM, керівництво з експлуатації, футляр)



# Сучасна імунотерапія в лікуванні ідіопатичних запальних міопатій

**За матеріалами науково-практичної конференції «Прогнозування і упередження ускладнень перебігу та фармакотерапії ревматичних хвороб та фармакотерапії» (20-21 жовтня 2016 року, м. Київ)**

Ідіопатичні запальні міопатії (ІЗМ) — група аутоімунних запальних захворювань м'язової тканини, яскравими представниками якої є ідіопатичний поліміозит (ПМ) і дерматоміозит (ДМ). Поширеність ІЗМ становить 11 випадків на 100 тис. населення, при цьому за рік на 1 млн осіб реєструють від 2 до 10 нових випадків. Типовим для цієї патології вважають співвідношення захворюваності серед жінок і чоловіків 3:1 (Є.Л. Насонов, 2014).



Питанням діагностики та лікування ІЗМ була присвячена доповідь завідувача кафедри внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології Івано-Франківського національного медичного університету, доктора медичних наук, професора

Своєчасна діагностика ІЗМ — складна проблема сучасної клінічної практики, і часто пацієнти, перш ніж опинитися в кабінеті ревматолога, тривалий час безуспішно лікуються у терапевтів, неврологів і дерматологів. Тим часом для ІЗМ характерні є ураження не лише поперечно-смугастих м'язів, а й м'язів внутрішніх органів, що зумовлює тяжкі органні ураження. Відсутність патогенетичного лікування ІЗМ не тільки погіршує якість, а й скорочує тривалість життя пацієнтів, тому настороженість лікарів щодо симптомів ІЗМ і своєчасне скерування пацієнтів на відповідні обстеження є дуже важливими умовами успішного лікування і запобігання тяжким ускладненням.

ПМ і ДМ — це захворювання, які пов'язані між собою й мають схожі симптоми, але відрізняються як за морфологічною картиною, так і за перебігом. Провідним клінічним симптомом ПМ і ДМ є відносно швидкий розвиток слабкості переважно проксимальних м'язів верхніх і нижніх кінцівок, а також слабкості м'язів тулуба.

Класична форма ДМ являє собою ураження м'язів, що характеризується болем і набряком із гострим, підгострим і хронічним перебігом. Захворювання виникає частіше в зрілому віці й відзначається швидкою генералізацією процесу. Крім характерних шкірних симптомів ДМ (еритематозний висип на обличчі, передній частині грудної клітки, еритема Готтрона тощо), у багатьох хворих спостерігають прояви системних уражень: феномен Рейно, ревматоїдоподібний поліартрит, склеродактилія, гіпотонія стравоходу. Але найзагрозливішими для життя є ураження дихальної системи та міокарда.

До основных форм ПМ належать:

1. Псевдоміопатична. Розвивається поступово або починається гострим епізодом підвищення температури тіла після переохолодження чи перенесеної гострої респіраторної вірусної інфекції. Характерним є залучення до патологічного процесу м'язів дистальних відділів верхніх кінцівок, а також розвиток фіброзу й ретракції аддукторно-флексорно-ротаторної локалізації в м'язах. Характерними є відсутність або слабка виразність больового синдрому й порушення нейросенсорної функції.

2. Псевдоаміотрофічна. Має два варіанти перебігу: а) за типом невральної аміотрофії Шарко-Марі-Тута; б) за типом спінальної аміотрофії Вердніга-Гофмана. Обидва варіанти перебігу починаються із запального синдрому, невралгій, радикулалгій.

3. Міосклеротична. Виникає рідко, частіше у зрілому віці на тлі хронічної інфекції та злоякісних новоутворень. Типовим є ураження мимічної мускулатури й дихальних м'язів.

4. Міалгічна. Трапляється найчастіше, особливо в жінок віком від 15 до 45 років. Основний клінічний симптом — виражена міалгія, яка поєднується з поліневритичним типом розладу чутливості, ендокринними й вегетативними порушеннями.

Отже, пацієнтів із ПМ скеровують передусім до неврологів, а не ревматологів, що спричинює затримку встановлення правильного діагнозу.

Діагностика ПМ і ДМ ґрунтується на характерній клінічній картині з патерном рухових розладів, лабораторних показниках, морфологічному та інструментальних дослідженнях (даних електроенцефалографії, магнітно-резонансної томографії та спектроскопії).

У ході лабораторного обстеження визначають підвищені рівні креатинфосфокінази та її МВ-фракції, альдолази, міоглобіну, тропоніну, аланінамінотрансферази (АЛАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ). Важливе діагностичне значення має визначення рівня міозит-специфічних антитіл (Mi-2, Ku, PM-Scl, Jo-1, SRP, Ro-52). Так, аутоантитіла PM-Scl є маркерами overlap-синдрому, який поєднує симптоми ПМ, ДМ і прогресуючого системного склерозу.

Під час морфологічного дослідження визначають типові для запальної міопатії зміни: некроз і атрофію м'язових волокон, наявність великої кількості переважно мононуклеарних (лімфocитарних, гістіоцитарних) інфільтратів. При ПМ у клітинному інфільтраті переважають CD8+ Т-лімфocити й макрофаги, а при ДМ — CD4+ Т-лімфocити. Важливо, що при ПМ інфільтрати частіше розташовуються у фасції (навколо окремих міофібрил), а при ДМ — переважно чи в септах фасції з некротичними змінами капілярів.

Базисними препаратами в лікуванні ПМ і ДМ є глюкокортикоїди (ГК) (преднізолон, метилпреднізолон), клінічна ефективність яких пов'язана з їхньою протизапальною та імуносупресивною дією. Умови успішної терапії ГК — якомога більш ранній початок, адекватна початкова доза препарату (1-2 мг/кг маси тіла на добу), тривалість не менш як 2-3 міс, повільний темп зниження дози та адекватна підтримувальна доза. Дозу ГК необхідно знижувати поступово (щомісяця на 1/4) під контролем лабораторних показників.

Треба зауважити, що ремісія у разі лікування ІЗМ із застосуванням ГК досягається значно повільніше (до 3 міс), ніж при інших ревматичних захворюваннях. При цьому гормональна пульс-терапія малоефективна чи неефективна.

За умови відсутності або недостатнього клінічного ефекту ГК використовують цитостатики. Препаратом вибору є метотрексат (7,5–25 мг на тиждень), який дає змогу швидше перевести хворих на підтримувальну дозу ГК. Циклофосамід у більшості випадків є неефективним, але залишається препаратом вибору в разі розвитку фіброзуючого альвеоліту.

Під час лікування пацієнтів з ІЗМ ревматологи можуть стикатися з такими проблемами, як недостатня ефективність стандартної терапії, погана її переносимість (коли пацієнт потребує зниження доз препаратів) або наявність протипоказань (особливо в пацієнтів похилого віку). У зв'язку з цим актуальним є пошук альтернативних методів лікування ІЗМ, а також нових схем інтенсифікації терапії.

Одним із перспективних напрямів оптимізації фармакотерапії ІЗМ вважають застосування стандартного внутрішньовенного імуноглобуліну G (ВВІГ) людини.

Існує кілька основних механізмів дії імуноглобулінів, які ґрунтуються на взаємодії різних ділянок екзогенних антитіл з ендогенними імуноглобулінами: індукція зворотної блокади рецепторного апарату фагоцитів; пригнічення функції С1-компонента комплементу; зменшення вироблення Т-клітинних лімфокінів; пригнічення формування антитіл (В.М. Аверченков, 2014).

Окрім цього, препарати ВВІГ містять високо-афінні нейтралізуючі антитіла до інтерлейкінів 1 $\alpha$  і 1 $\beta$ , фактора некрозу пухлин- $\alpha$  в такій кількості, що є достатньою для зменшення активності циркулюючих патогенних цитокінів або зниження їхнього синтезу Т-лімфоцитами.

Препарати ВВІГ зменшують фіксацію мембранолітичних комплексів на капілярах ендомізія, перешкоджаючи вбудовуванню активуючого білка С3 в групу білків С5-конвертази. Також вони гальмують експресію молекул міжклітинної адгезії та антигена головного комплексу гістосумісності І класу на поверхні капілярів ендомізія та

міюфібрилах. Тож застосування імуноглобулінів при ревматичних захворюваннях, зокрема при ІЗМ, є патогенетично обґрунтованим.

У подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні М.С. Dalakas (2011) доведено переваги трьох курсів ВВІГ у дозі 2 г/кг маси тіла на місяць перед плацебо у пацієнтів із ДМ. Покращення стану та зменшення симптомів у цьому дослідженні спостерігали в 91% хворих.

У літературі описано багато випадків і невеликих пілотних спостережень, результати яких свідчать про те, що ВВІГ у лікуванні ІЗМ забезпечують швидкий ефект, приводять до збільшення сили м'язів, зникнення шкірних уражень, нормалізації рівня ферментів і сприяють зменшенню дози преднізолону (K.S. Barron, 1992; P. Cherin, 2008, O.V. Egorkina, 2011). Отримано дані щодо доцільності застосування ВВІГ у низьких дозах 2 рази на місяць протягом 4-6 міс у хворих на ІЗМ, резистентних до стандартної терапії. Доведено, що в половині таких пацієнтів ремісія зберігається впродовж трьох і більше років.

Імунотерапія — це серйозне втручання, яке потребує обережного підходу й ретельного вибору препарату. Важливим моментом є те, що ефективність різних препаратів ВВІГ може істотно відрізнятися залежно від структури молекули, котре, у свою чергу, залежить від особливостей технологічного процесу, що використовують для отримання препарату. Наприклад, використання

гідролітичних ферментів і глибокої ферментативної деструкції Fc-фракції імуноглобулінів приводить до отримання фрагментованих молекул. Фрагментовані молекули швидше виводяться з організму порівняно з мономірними, тому важливого сучасного вимогою до ВВГІ є високий показник чистоти.

На українському фармацевтичному ринку ВВІГ останнього покоління представлені препаратами Біовен (1 мл препарату містить 0,1 мл білкової фракції IgG) та Біовен моно (1 мл препарату містить 0,05 мл білкової фракції IgG) для внутрішньовенного краплинного введення. У виробництві препаратів Біовен і Біовен моно використовують унікальні новітні технології, які забезпечують максимально можливу ефективність препарату за рахунок повноцінності всіх молекул імуноглобуліну G у розчині та 100% зберігання Fc-фракції. Препарати Біовен і Біовен моно мають високий показник чистоти: граничний уміст імуноглобуліну A у препараті становить <20 мкг/л. Ці характеристики дають змогу розраховувати на високу ефективність і прийнятний профіль безпеки препаратів.

Доза препарату для лікування ДМ становить 1 г/кг маси тіла на добу (20 мл Біовену) протягом 3-5 діб. Швидкість уведення для дітей має становити від 0,08 до 0,5 мл/хв залежно від маси тіла, а для дорослих — 1-1,5 мл/хв.

Отже, застосування препаратів ВВІГ є перспективним методом у сучасній ревматологічній практиці, який розширює можливості оптимізації лікування ревматичних захворювань, зокрема ІЗМ, покращує якість і тривалість життя пацієнтів.

Підготувала **Людмила Онищук**



## ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ПРЕПАРАТ





## Целесообразность выполнения тромболизиса перед тромбэктомией при ишемическом инсульте

Известно, что механическая тромбоэктомия (МТ) улучшает клинические исходы пациентов, перенесших острый ишемический инсульт (ИИ) вследствие окклюзии крупного сосуда. В новом исследовании ученые выяснили, обеспечивает ли внутривенный тромболизис (ВВТ), осуществленный перед МТ, дополнительные клинические преимущества пациентам с ИИ. Они проанализировали данные пациентов (n=291), которых лечили с помощью МТ, включенных в 2 многоцентровых проспективных клинических исследования. Участников испытания рандомизировали на 2 группы. Больным 1-й группы (n=160, 55%) назначили лечение тканевым активатором плазминогена с последующим выполнением МТ с использованием саморасправляющихся стентов, а пациентам 2-й группы (n=131, 45%) сразу проводили МТ.

Авторы работы осуществили сравнительный анализ показателей в 2 группах, в частности сопоставили результативность реперфузии, параметры функциональной независимости (баллы 0-2 по модифицированной шкале Rankin), уровень смертности в течение 90 дней, частоту симптомного внутричерепного кровоизлияния, новых случаев эмболии сосудов и вазоспазма.

Количество успешных реперфузий, летальных исходов в течение 90 дней и новых случаев эмболии сосудов в 1-й и 2-й группах было сопоставимо. Не зафиксировано различий между группами и в отношении симптомных внутричерепных (1 vs 4% соответственно), паренхиматозных кровоизлияний типа 1 (1 vs 3% соответственно) или типа 2 (1 vs 2% соответственно) (p=0,25). Вазоспазм чаще возникал у пациентов 1-й группы, т. е. перенесших МТ после ВВТ (27 vs 14%; p=0,006).

Полученные результаты продемонстрировали, что при лечении пациентов с острым ИИ вследствие окклюзии крупного сосуда ВВТ, проведенный перед МТ, не обеспечивает клинических преимуществ по сравнению с выполнением только МТ.

## Риск возникновения инсульта в зависимости от формы фибрилляции предсердий

До сих пор остается спорным вопрос, влияет ли форма фибрилляции предсердий (ФП) на соотношение риск/польза при приеме антикоагулянтов.

По результатам исследования ENGAGE AF-TIMI 48, ингибитор фактора Ха эдоксабан не уступал по эффективности варфарину в профилактике инсульта и системных эмболий и значительно уменьшал уровень смертности в результате кровотечений и сердечно-сосудистых событий. Ученые проанализировали данные 21 105 пациентов с пароксизмальной (продолжительность <7 дней), персистирующей (≥7 дней, <1 года) или постоянной (≥1 год или после неудачных кардиоверсий) формами ФП.

Результаты исследования показали, что инсульт / системная эмболия (первичные конечные точки исследования) у пациентов с пароксизмальной ФП регистрировались реже (1,49%/год), чем у пациентов с персистирующей (1,83%/год; p=0,015) и постоянной ФП (1,95%/год; p=0,004). Уровень смертности от всех причин при пароксизмальной ФП также был ниже (3,0%/год) такового у больных с персистирующей (4,4%/год; p<0,001) и постоянной ФП (4,4%/год; p<0,001). Среднегодовая частота возникновения кровотечений в трех группах пациентов была сопоставимой (2,86; 2,65 и 2,73% соответственно).

Следовательно, можно сделать вывод, что у пациентов с пароксизмальной формой ФП реже развивались тромбозэмболические события и был зарегистрирован более низкий уровень смертности по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с персистирующей и постоянной формами ФП. Эдоксабан был сопоставим по эффективности и безопасности с варфарином при всех формах ФП.

## Применение метформина в терапии пациентов с застойной сердечной недостаточностью, хронической болезнью почек или хроническим заболеванием печени

В своем недавнем исследовании американские ученые проверяли, действительно ли применение метформина у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа противопоказано при наличии у них застойной сердечной недостаточности (ЗСН), хронической болезни почек (ХБП) или хронического заболевания печени (ХЗП). Актуальные в настоящий момент данные свидетельствуют о том, что существующие до сих пор опасения по поводу возникновения лактоацидоза у пациентов с СД и умеренными ЗСН, ХБП или ХЗП были в значительной степени необоснованными. Тем не менее врачи, назначающие метформин своим пациентам, должны знать, какими могут быть клинические исходы.

Ученые проанализировали результаты 17 обсервационных исследований, проведенных с 1994 по 2016 год, в ходе которых были изучены данные взрослых пациентов с СД 2 типа и ХБП (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²), ХЗП или ЗСН, получавших метформин в рамках комплексной терапии диабета.

Результаты 11 исследований показали, что метформин на 22% снижал риск наступления смерти по сравнению с другими сахароснижающими препаратами (ОР 0,78; p=0,003). Кроме того, относительный риск повторной госпитализации по поводу СН в течение последующего периода наблюдения у получавших метформин пациентов был на 13% ниже по сравнению с теми, кто его не получал (ОР 0,87; p=0,009).

Таким образом, применение метформина было связано со снижением смертности от всех причин у пациентов с ЗСН, ХБП, ХЗП, а также с уменьшением количества повторных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности у больных с ХБП или ХЗП.

## Целевые уровни артериального давления у пациентов пожилого возраста

Повышенный уровень артериального давления (АД) остается одной из наиболее серьезных причин заболеваемости и смертности в Соединенных Штатах, и прежде всего это касается людей старшего возраста. До 65% взрослой популяции США в возрасте ≥60 лет имеют диагноз «артериальная гипертензия» (АГ), при этом уровень их АД ≥140/90 мм рт. ст. Только половине пациентов с АГ (52,5%) удается поддерживать целевые значения АД (<140/90 мм рт. ст.).

В последних руководствах по ведению пациентов с АГ уровень систолического артериального давления (САД) <150 мм рт. ст. указан как целевой для лиц в возрасте ≥60 лет. Однако до сих пор оставалось неясным, какими именно должны быть целевые уровни АД у пожилых людей.

Ученые Американского колледжа врачей (American college of physicians, ACP) и Американской академии семейных врачей (American academy of family physicians, AAFP)

проанализировали данные 21 рандомизированного контролируемого исследования, где сравнивались целевые показатели АД.

Результаты 9 исследований показали, что уровень АД <150/90 мм рт. ст. способствует значимому снижению частоты летальных исходов (ОР 0,90; 95% ДИ 0,83-0,98), сердечных событий (ОР 0,77; 95% ДИ 0,68-0,89) и инсультов (ОР 0,74; 95% ДИ 0,65-0,84).

Преимущество САД <120 мм рт. ст. над САД <140 мм рт. ст. в снижении частоты кардиоваскулярных осложнений и летальных исходов было выявлено только в исследовании SPRINT (The Systolic Blood Pressure Intervention Trial). Тем не менее результаты исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), в котором сравнивались аналогичные целевые уровни САД, таких преимуществ не продемонстрировали.

Согласно результатам исследования ACCORD, достижение целевого уровня АД <150/90 мм рт. ст. пациентами в возрасте ≥60 лет существенно улучшает показатели здоровья пациентов. Более низкие целевые уровни АД не вызывали снижения когнитивных функций, однако были связаны с развитием гипотонии, случаями обмороков, а также приводили к повышению медикаментозной нагрузки на организм.

## Новый гиполипидемический препарат в исследовании ORION-1

На конгрессе AHA 2016 были представлены предварительные результаты нового исследования ORION-1, которые показали, что новый метод ингибирования синтеза пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9), называемый РНК-интерференцией, может обеспечивать длительное снижение концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП).

Инклизирин (Inclisiran, ALN-PCSSc) – препарат длительного действия для подкожного введения, влияющий на РНК-интерференцию, – ингибирует синтез PCSK9 и обеспечивает снижение уровня ХС ЛПНП.

В фазе однократной дозы испытания участвовали шесть групп пациентов по четыре человека в каждой, которые были случайным образом распределены в соотношении 3:1 для подкожного введения инклизирана в дозе 25, 100, 300, 500 или 800 мг (доза 800 мг назначалась двум группам пациентов) или плацебо.

В фазе множественных доз пациенты из шести групп (4-8 участников в каждой) были случайным образом распределены в соотношении 3:1 и получали до четырех инъекций инклизирана либо плацебо: 1-я группа – 125 мг 1 р/нед курсом 4 нед; 2-я – 250 мг 1 раз в 2 нед в течение 4 нед; 3-я и 4-я (пациенты одной из которых были на статинотерапии) – 300 мг/мес продолжительностью 2 мес, 5-я и 6-я группы (пациенты одной из которых применяли статинотерапию) – 500 мг 1 р/мес в течение 2 мес.

В обеих фазах первая доза препарата вводилась в день рандомизации (день 0). Инклизирин или плацебо (в стерильном 0,9% физиологическом растворе) применяли в виде подкожных инъекций в один или несколько участков живота; дозы >1,5 мл вводили в виде двух-трех инъекций равного объема. Участники не знали о назначенном лечении из-за маскировки шприцов. Ни один из пациентов не был включен в более чем одну группу. Наиболее частыми побочными эффектами препарата признаны кашель, костно-мышечная боль, назофарингит, цефалгия, боль в спине и диарея; все нежелательные проявления классифицированы как легкой или умеренной степени тяжести. Один из исследователей наблюдал у пациента 3-кратное увеличение уровня γ-глутамилтрансферазы, который он связывал со статинотерапией.

В первой фазе исследования прием инклизирана в дозе ≥300 мг достоверно снижал уровень PCSK9, ≥100 мг – обеспечивал уменьшение концентрации ХС ЛПНП. Положительный эффект в отношении содержания PCSK9 и ХС ЛПНП сохранялся до 180-го дня исследования на фоне приема ≥300 мг инклизирана. На фоне всех режимов введения множественных доз отмечалось снижение уровней PCSK9 и ХС ЛПНП.

При анализе индивидуальных данных пациентов на 180-й день исследования в группе 300 мг, которые получили две дозы инклизирана, среднее абсолютное снижение уровня ХС ЛПНП по сравнению с исходным составило 64 мг/дл (1,65 ммоль/л), варьируя от 26 мг/дл (0,67 ммоль/л) до 122 мг/дл (3,16 ммоль/л). Следует отметить, что уменьшение концентраций PCSK9 и ХС ЛПНП было статистически значимым (p<0,0001). Также наблюдалось незначительное снижение уровня триглицеридов и повышение содержания холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП); зафиксировано улучшение других параметров липидного профиля (табл.).

Таблица. Динамика показателей, характеризующих липидный профиль, у участников исследования ORION-1 на 90-й день наблюдения

| Показатель                  | Плацебо (n=124) | Инклизирин 100 мг (n=61) | Инклизирин 200 мг (n=122) | Инклизирин 300 мг (n=122) | Инклизирин 500 мг (n=65) |
|-----------------------------|-----------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Общий холестерин, % (SD)    | -1              | -22 (12)                 | -26 (14)                  | -28 (15)                  | -30 (11)                 |
| Триглицериды, медиана, %    | 3               | 1                        | -11                       | -10                       | 0                        |
| ХС ЛПВП, средний, % (SD)    | -2 (14)         | 5 (11)                   | 8 (12)                    | 9 (16)                    | 8 (15)                   |
| Не-ХС ЛПВП, средний, % (SD) | 0 (20)          | -30 (13)                 | -37 (18)                  | -40 (19)                  | -42 (15)                 |
| АпоВ, средний, % (SD)       | -2 (16)         | -28 (12)                 | -34 (15)                  | -37 (16)                  | -40 (13)                 |
| Липопротеин (а), средний, % | -1              | -18                      | -21                       | -23                       | -22                      |

Во время проведения первой фазы исследования не было обнаружено никаких серьезных побочных эффектов, связанных с приемом инклизирана. Его применение в дозе ≥300 мг сопровождалось значительным снижением уровней PCSK9 и ХС ЛПНП, сохранявшимся в течение длительного времени. Подавление синтеза PCSK9 с помощью РНК-интерференции обеспечивало уменьшение концентрации ХС ЛПНП до 50-60% от исходного уровня в течение 3-6 мес.

«Возможность лечения пациентов с частотой лишь 2-3 раза в год выглядит обнадеживающей», – заключили исследователи.

<http://www.webcardio.org>



# Мельдоний в лечении стабильной ишемической болезни сердца

По материалам XVII Национального конгресса кардиологов Украины (21-23 сентября 2016 года, г. Киев)

**За последние десятилетия в клиническую практику внедрены новейшие терапевтические, хирургические и интервенционные методы лечения ишемической болезни сердца (ИБС), однако проблема защиты сердечной мышцы от повреждения при остром коронарном синдроме, стабильной стенокардии и вмешательствах, проводимых с целью реперфузии миокарда, стоит по-прежнему остро. До конца не решена и проблема эффективного влияния на симптомы стабильной стенокардии, которые беспокоят пациентов с ИБС даже после проведения вмешательств и восстановления кровотока в окклюзированных коронарных сосудах. Поэтому не прекращается поиск эффективных методов кардиопротекции и воздействия на симптомы у пациентов со стабильной ИБС.**

Доклад заведующей кафедрой кардиологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук, профессора Марины Николаевны Долженко был посвящен роли метаболических цитопротекторов в лечении стабильной ИБС.



Интерес к метаболической терапии в лечении ИБС обусловлен поиском оптимальных путей предотвращения ишемического/реперфузионного повреждения миокарда у пациентов с острыми и хроническими формами ИБС — как при консервативной тактике ведения, так и при осуществлении хирургических или интервенционных вмешательств. Результаты обзора

зарубежной литературы свидетельствуют о том, что поиск путей эффективной цитопротекции при ишемических/реперфузионных повреждениях миокарда на протяжении ряда лет осуществляется в различных направлениях.

В 1991 году известный ученый, профессор R. Ferrari опубликовал результаты экспериментального исследования по изучению эффективности тиоловых соединений в снижении оксидативного стресса и улучшении функции митохондрий при ишемическом повреждении кардиомиоцитов. В 2007 году представлены данные по применению вещества растительного происхождения (силибинина) с той же целью — обеспечения эффективной кардиоцитопротекции при экспериментально индуцированном инфаркте миокарда. Анализ результатов изучения внутриклеточных процессов, происходящих при ишемическом/реперфузионном повреждении миокарда, позволил сделать вывод о том, что важнейшей мишенью при этом являются митохондрии кардиомиоцитов, которые задействованы в кардиопротекторном механизме ишемического и фармакологического пред- и посткондиционирования (Британское общество по кардиоваскулярным исследованиям и Рабочая группа по клеточной биологии, 2011).

В настоящее время продолжается поиск новых молекул, которые можно было бы целенаправленно использовать для стимулирования синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) в кардиомиоците, для наиболее эффективного транспорта энергетических субстратов через митохондриальные мембраны. В ходе этого поиска сформировалось мнение о целесообразности дополнительного применения метаболической терапии для оптимизации энергетического обмена кардиомиоцитов.

Идея использования метаболических препаратов в составе комплексного лечения ИБС имеет серьезную научную основу.

Известно, что для синтеза АТФ в миокарде используются два основных субстрата — глюкоза и свободные жирные кислоты (СЖК), преобразующиеся в АТФ в митохондриях кардиомиоцитов в аэробных условиях путем окислительного фосфорилирования. Этот процесс является гораздо более эффективным по сравнению с анаэробным преобразованием глюкозы, в результате которого также образуется АТФ, однако в меньших количествах. Снабжение энергией миофибрилл, образующих сократительный аппарат кардиомиоцитов (потребность этого аппарата в АТФ составляет примерно 80% от общего потребления клеткой энергии), происходит за счет митохондриального АТФ. Таким образом, нормальная работа сердца невозможна без постоянного притока кислорода.

Другой формой энергии, легко мобилизуемой при необходимости, является макроэргическое соединение — креатинфосфат (КФ), молекулы которого образуются на внешней мембране митохондрий благодаря активности фермента креатинфосфокиназы, катализирующего прямую реакцию преобразования АТФ в КФ. Молекулы КФ более удобны для осуществления транспорта внутри клетки, тогда как молекулы АТФ сосредоточены в участках синтеза и расхода энергии.

При ишемическом повреждении миокарда в условиях гипоксии, прекращения доступа субстратов к клеткам и удаления из них продуктов обмена, усиления ацидоза (за кислнения) нарушается синтез АТФ в митохондриях, происходит быстрое снижение уровня КФ и АТФ и, таким образом, нарушается образование энергии в клетках.

Известно, что в условиях сниженной доставки кислорода и ишемии в митохондриях кардиомиоцитов накапливается большое количество недоокисленных активных форм СЖК, которые блокируют транспорт АТФ от места синтеза в митохондриях к месту их потребления внутри клетки. Кроме того, недоокисленные формы СЖК оказывают разрушительное действие на мембрану митохондрий, нарушая работу ионных каналов, что усугубляет дефицит АТФ.

В условиях ишемии и нарушенного энергоснабжения из всех структур кардиомиоцитов в наибольшей степени страдает сократительный аппарат — миофибриллы, вследствие чего нарушается сократимость сердца в целом. Снижение сократительной функции сердца является одним из защитных механизмов, направленных на сохранение жизнеспособности кардиомиоцитов на протяжении некоторого периода ишемии. Однако при длительной ишемии, усугублении дефицита энергии, усилении ацидоза происходит повреждение клеточных органелл и гибель клеток.

Для предотвращения или снижения выраженности ишемического повреждения миокарда необходимо было найти способы влияния на патогенетические звенья процесса с целью восстановления баланса между поступлением кислорода и потребностью в нем миокарда.

С целью изучения возможностей влияния на процессы, обеспечивающие энергоснабжение кардиомиоцитов в условиях ишемии/реперфузии, было проведено большое количество экспериментальных и клинических исследований. На сегодня определены и успешно используются в клинической практике молекулы, воздействующие на наиболее важные звенья патогенетического каскада ишемии миокарда следующими путями: торможение окисления СЖК в митохондриях; облегчение поступления глюкозы в миокард; стимуляция окисления глюкозы; восполнение запасов макроэргов; улучшение трансмиокардиального транспорта кофермента NAD<sup>+</sup>/NADH, используемого в реакциях гликолиза; открытие АТФ-зависимых калиевых каналов. Данные, полученные в ходе изучения возможностей влияния на патогенетический каскад ишемического повреждения миокарда, позволили сделать вывод о том, что наиболее эффективными в этом отношении являются препараты, действие которых направлено на основное звено метаболизма миокарда в условиях ишемии — окисление СЖК в ишемизированных кардиомиоцитах и высвобождение дополнительного кислорода на потребности миокарда. Таким образом, терапия препаратами, обладающими способностью тормозить процессы окисления СЖК в митохондриях клеток, является патогенетически обоснованной при ИБС.

Одним из таких препаратов является мельдоний.

Мельдоний способствует включению альтернативного пути образования энергии путем окисления глюкозы и предотвращает повреждение мембран митохондрий. Мельдоний блокирует процесс бета-окисления СЖК путем торможения транспорта длинноцепочечных СЖК в митохондрии, оставляя возможность проникновения через мембрану для короткоцепочечных жирных кислот. Такой механизм исключает возможность накопления недоокисленных СЖК внутри митохондрий и токсического действия на эти органеллы, что немаловажно.

Кроме того, эффект мельдония не зависит от концентрации СЖК и сохраняется длительное время.

Мельдоний продемонстрировал в клинических исследованиях высокую антиангинальную эффективность при использовании в комплексном лечении пациентов со стабильной стенокардией. В проспективном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании МИЛСС I были изучены эффекты различных доз мельдония у пациентов со стабильной стенокардией напряжения (II-III функционального класса — ФК). В исследование были включены больные с перенесенным инфарктом миокарда, чрескожной ангиопластикой или аортокоронарным шунтированием в анамнезе, получавшие стандартную базисную терапию.

В этом исследовании включение мельдония в дозе 500 мг 2 раза в сутки на протяжении 12 нед в схему комплексного лечения больных обеспечило значимое увеличение продолжительности физической нагрузки по сравнению с группой стандартной терапии.

Кроме того, в группе пациентов, принимавших мельдоний в дозе 500 мг 2 раза в сутки, наблюдались увеличение продолжительности периода до появления депрессии сегмента ST, времени до развития ангинозного приступа, увеличение максимальной достигнутой нагрузки, снижение частоты приступов стенокардии и/или уменьшение потребности в нитроглицерине, увеличение толерантности к физической нагрузке и снижение ФК стенокардии.

Эти результаты были подтверждены результатами исследования МИЛСС II, в котором прием мельдония в течение 12 нед в дозе 500 мг 2 раза в сутки на фоне базисной терапии ИБС у пациентов со стабильной стенокардией II-III ФК также способствовал значительному повышению толерантности к физической нагрузке.

Таким образом, мельдоний целесообразно включать в схему лечения пациентов со стабильной ИБС с недостаточной эффективностью стандартной антиангинальной терапии, а также с планируемыми и перенесенными вмешательствами на коронарных сосудах. Перспективы применения мельдония в кардиологии широки, ведь его эффекты были изучены не только при стабильной ИБС.

На сегодня накоплены данные, свидетельствующие о перспективах применения мельдония у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, ИБС и сахарным диабетом 2 типа, у больных, перенесших инфаркт миокарда и реваскуляризацию, при диабетической периферической сенсорной полинейропатии, хронических нарушениях мозгового кровообращения, обусловленных наличием артериальной гипертензии, а также при нарушениях кровообращения в сосудистой системе глаза и внутреннего уха. Препараты мельдония с успехом применяются и в лечении пациентов с метаболическим синдромом, а также у здоровых лиц при значительных физических и умственных нагрузках, снижении работоспособности. На украинском рынке зарегистрирован препарат Метамакс (Фармацевтическая фирма «Дарница»), который доступен нашим пациентам и может использоваться как один из элементов длительного комплексного лечения ИБС для усиления влияния на симптомы стенокардии и улучшения качества жизни пациентов.

Подготовила **Наталья Очеретяная**



# L-карнитин в лечении острого инфаркта миокарда

**Лечение пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и в постинфарктном периоде является на сегодняшний день сферой неудовлетворенных потребностей. Несмотря на внедрение подходов, соответствующих современным клиническим протоколам и рекомендациям экспертных обществ (ранняя инвазивная реваскуляризация миокарда или тромболизис, антикоагулянты, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, профилактика желудочковых аритмий), даже в развитых странах госпитальная летальность остается высокой, как и процент потерь в первый год после выписки вследствие повторных коронарных событий и осложнений. В связи с этим возрождается интерес клиницистов и исследователей к дополнительным средствам защиты миокарда и улучшения прогноза пациентов. В данном обзоре представлено обоснование использования L-карнитина для метаболической терапии ОИМ.**

Карнитин — физиологически важный четвертичный амин, синтезируемый в почках и печени. Содержится в мясных и молочных продуктах, но не в растительной пище. Биологическое значение в организме человека имеет только лево-вращающий стереоизомер — L-карнитин. Наиболее изученная физиологическая функция карнитина — транспортировка длинноцепочечных жирных кислот из цитозоля клетки внутрь митохондрий, где они, подвергаясь окислению, служат основным источником энергии для клетки, в частности для кардиомиоцитов. Карнитин также является субстратом для фермента карнитинацетилтрансферазы, который участвует в биохимических процессах энергообразования в клетке (J.J. DiNicolantonio et al., 2014).

## Патофизиологические предпосылки использования L-карнитина для лечения ОИМ

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали, что назначение L-карнитина в форме лекарственного препарата благоприятно сказывается на биоэнергетике, структурной и функциональной целостности миокарда в состоянии ишемии и после ее действия.

Хотя карнитин обычно рассматривается как катализатор окисления жирных кислот, он также имеет свойство стимулировать миокардиальное окисление глюкозы. По данным экспериментальных работ, в условиях ишемии и перегрузки жирными кислотами введение карнитина увеличивало пропорцию молекул аденозинтрифосфата (АТФ), генерированных в митохондриальных реакциях пируватного окисления (T.L. Broderick et al., 1992; 1995). Синтез АТФ из пирувата требует меньше кислорода, чем при образовании такого же количества АТФ из жирных кислот. Поэтому усиление пируватного окисления энергетически выгодно для ишемизированного миокарда.

Поступающий в миокард карнитин также служит буфером для утилизации избытка недоокисленных метаболитов жирных кислот — ацилкарнитина и ацилкоэнзима А (ацил-КоА), который образуется в условиях кислородного голодания кардиомиоцитов и сосудистого эндотелия. Карнитин снижает уровень ацил-КоА, преобразуя его в ацилкарнитин. Это, в свою очередь, уменьшает продукцию провоспалительных и прооксидативных липидных метаболитов, таких как керамид и диацилглицерол, которые являются токсичными для мембран кардиомиоцитов и инициируют эндотелиальную дисфункцию (K. Drosatos, P.C. Schulze, 2013). На моделях сердечной недостаточности (СН) у грызунов показано, что эти липидные медиаторы запускают процессы гипертрофии миокарда, его сократительной дисфункции и апоптоза кардиомиоцитов.

Также установлено, что повышенное количество ацил-КоА в фазу острой ишемии нарушает структуру мембран митохондрий, что лежит в основе

развития электрической нестабильности миокарда и ишемических желудочковых аритмий (M.F. Oliver, 2001; R. Ferrari et al., 2004). Ранние желудочковые тахикардии, переходящие в фибрилляцию желудочков, — одна из наиболее частых причин внезапной смерти при ОИМ и в ранний постинфарктный период. Снижая концентрацию ацил-КоА, карнитин способствует стабилизации мембран кардиомиоцитов, предотвращает развитие фибрилляции желудочков и уменьшает риск внезапной кардиальной смерти.

В контролируемых клинических исследованиях и опытах на животных применение карнитина при ОИМ сопровождалось сокращением зоны кардиального некроза, замедлением процессов патологического ремоделирования и дилатации желудочков сердца (предикторов развития СН и смерти), уменьшением повреждения микроциркуляторного русла миокарда (феномена «no-reflow») после тромболизиса. Таким образом, существуют все предпосылки к тому, что терапия L-карнитином может улучшать общий прогноз и выживаемость пациентов с ОИМ.

## Изученные эффекты L-карнитина в клинических исследованиях у пациентов с ОИМ

### Ограничение зоны инфаркта

Большой объем зоны некроза при ОИМ является важным прогностическим индикатором развития осложнений и летального исхода. В первое клиническое исследование по изучению влияния терапии L-карнитином на объем поражения миокарда (A.G. Rebuzzi et al., 1984) включили 22 пациента. 12 из них получали L-карнитин в дозе 40 мг/кг массы тела в сутки в течение первых 5 дней дополнительно к стандартной на то время терапии ОИМ. Остальные 10 пациентов получали только стандартную терапию (группа контроля). Пациентов группы L-карнитина дополнительно разделили на две подгруппы по времени начала лечения: в первые 4 ч от появления симптомов и после 4 ч. В обеих группах выполняли повторные анализы крови на миокардиальную фракцию креатинфосфокиназы — КФК-МВ (маркер острого повреждения и некроза миокарда). В результате высвобождение КФК-МВ и ее максимальный уровень в группе L-карнитина были достоверно меньше, чем в контрольной группе, что отражает меньший объем инфаркта. В подгруппе раннего начала терапии отмечена тенденция к лучшим результатам, чем при начале терапии после 4 ч.

Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) со стентированием инфаркт-зависимой артерии стали стандартом ведения пациентов с ОИМ в XXI веке. В исследовании Y. Хуе и соавт. (2007) изучали вопрос, возможно ли получить дополнительные преимущества от применения L-карнитина у пациентов, которым выполняется ЧКВ при ОИМ без элевации

сегмента ST. 96 пациентов рандомизировали в группы L-карнитина (внутривенные инфузии по 5 г в первый день, затем по 10 г 3 дня) или плацебо. Уровни КФК-МВ через 12 и 24 ч после ЧКВ были достоверно ниже в основной группе, чем в контрольной. Также в группе L-карнитина отмечался более низкий уровень тропонина через 8 ч после ЧКВ. Терапия L-карнитином независимо ассоциировалась с низким уровнем КФК-МВ ( $r=0,596$ ;  $p<0,001$ ) и тропонина ( $r=0,633$ ;  $p<0,001$ ). Эти корреляции указывают на то, что терапия L-карнитином действительно ограничивает зону реперфузионного повреждения миокарда у пациентов, перенесших ЧКВ.

### Антиаритмический эффект

В двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование P. Rizzon и соавт. (1989) включили 56 пациентов с ОИМ, которых распределяли в группы L-карнитина (4 внутривенных инфузии по 100 мг/кг массы тела каждые 12 ч) или плацебо. Терапию начинали в промежутке от 3 до 12 ч с момента появления загрудинной боли. Особенностью данного исследования был мониторинг плазменной концентрации липидных метаболитов, обуславливающих липотоксичный эффект в миокарде. Группы не различались по исходным уровням ацилкарнитиновых эфиров в крови, но в результате инфузий карнитина содержание этих недоокисленных продуктов жирных кислот достоверно уменьшилось. При мониторинговании электрокардиограммы (ЭКГ) в первые 2 суток ОИМ отмечено достоверное снижение частоты преждевременных сокращений желудочков и желудочковых аритмий в группе L-карнитина.

B. Martina и соавт. (1992) рандомизировали 20 пациентов в первые 4–12 ч ОИМ в группы плацебо и L-карнитина. Первые 4 инфузии L-карнитина по 5 г назначали через каждые 12 ч. С третьего по седьмой дни дополнительно вводили по 3 г препарата 2 раза в сутки. В первый, второй и седьмой дни проводили суточное мониторирование ЭКГ. В целом по частоте выявления экстрасистол достоверных различий между группами не обнаружено. Однако во второй день после ОИМ в группе L-карнитина отмечалось достоверно меньше эктопических желудочковых аритмий высокой градации (4 из 12 пациентов) по сравнению с группой плацебо (7 из 8 пациентов;  $p=0,028$ ).

### Влияние на постинфарктное ремоделирование сердца

В рандомизированном исследовании CEDIM (S. Piceto et al., 1995) 472 пациента с ОИМ передней локализации получали L-карнитин или плацебо с первых суток заболевания. L-карнитин назначали в суточной дозе 9 г внутривенно первые 5 дней, затем по 6 г в сутки перорально курсом 12 мес. У всех пациентов выполнялось эхокардиографическое

исследование при поступлении, в день выписки из стационара и затем через 3, 6 и 12 мес. Исследование показало достоверно меньшую дилатацию левого желудочка (ЛЖ) сердца в первый год после ОИМ у пациентов, получавших метаболическую терапию. Прирост конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ЛЖ за период наблюдения был достоверно меньшим в группе L-карнитина по сравнению с группой плацебо. Между группами не было достоверных различий по значениям фракции выброса ЛЖ и частоте комбинированной конечной точки, которая включала смерть или развитие СН, а также по частоте ишемических событий. В то же время обнаружены тенденции к снижению смертности (4,3% в группе L-карнитина против 5,4% в группе плацебо) и частоты случаев развития СН (1,7 против 4,2% соответственно). Таким образом, длительная терапия L-карнитином предотвращала дилатацию ЛЖ и потерю сократительной способности миокарда в течение первого года после ОИМ, что положительно отражалось на общем прогнозе.

### Профилактика СН и улучшение выживаемости

B. De Pasquale и соавт. (1990) изучали эффекты L-карнитина в сравнении с плацебо у 146 пациентов с ОИМ. Карнитин применяли сначала в виде медленных внутривенных инфузий по 3 г каждые 8 ч в первые 3 дня, затем в пероральной форме по 2 г каждые 8 ч с четвертого по седьмой дни, а в восьмой день по 2 г с интервалом 12 ч. За 28 дней 18 пациентов группы плацебо умерли (18,6%), в то время как в группе L-карнитина выжили все пациенты. К сожалению, исследование было не рандомизированным, и сравниваемые группы пациентов различались по некоторым исходным характеристикам. Поэтому полученные результаты выживаемости больных следует интерпретировать с осторожностью.

B. Kobulia и соавт. (2002) включили в свое исследование 98 больных ОИМ с элевацией сегмента ST и назначали им L-карнитин или только стандартную терапию в первые 12 ч с момента появления симптомов. L-карнитин применяли по схеме: 9 г в сутки внутривенно в первые 5 дней, затем по 4 г в сутки перорально еще 6 мес. Комбинированная первичная конечная точка включала смерть или развитие СН в течение 6 мес от начала лечения. В группе L-карнитина отмечалась достоверно лучшая выживаемость пациентов: 9,7% смертности против 12,3% в контрольной группе ( $p<0,05$ ). Также у пациентов, которые получали L-карнитин, регистрировали меньше повторных инфарктов и случаев СН. Терапия L-карнитином уменьшала частоту повторных инфарктов и комбинированную конечную точку «смерть или повторный инфаркт» на 15,7%.

Наконец, в 2006 г. были опубликованы результаты второго этапа исследования CEDIM (G. Tarantini et al., 2006), в котором на достаточно большой выборке пациентов с ОИМ изучалось влияние L-карнитина на выживаемость и риск развития СН. В рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование включили 2330 пациентов, которых в первые 12 ч ОИМ распределяли в группы L-карнитина (9 г в сутки продолжительными внутривенными инфузиями в первые 5 дней, затем по 4 г в сутки перорально



еще 6 мес) или плацебо. Комбинированная первичная конечная точка включала смерть или развитие СН в течение 6 мес. Вторичный критерий эффективности — смертность в первые 5 дней. В результате не было получено статистически достоверных различий между группами по частоте наступления первичной конечной точки (9,2% в группе L-карнитина и 10,5% в группе плацебо;  $p=0,27$ ). Однако 5-дневная летальность была достоверно меньшей на 39% в группе L-карнитина: относительный риск (ОР) 0,61; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,37–0,98 ( $p=0,041$ ). Кроме того, среди пациентов, получавших L-карнитин, отмечалась на 12% меньшая смертность за 6 мес наблюдения, хотя различия между группами не достигли уровня статистической значимости ( $p=0,48$ ). Частота развития побочных эффектов была сопоставимой между группами. Это крупное исследование демонстрирует, что лечение L-карнитином после ОИМ уменьшает раннюю смертность, но не влияет на смертность в течение следующих 6 мес.

## Роль L-карнитина во вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий после перенесенного ОИМ

В 2013 г. был опубликован мета-анализ контролируемых исследований (J.J. DiNicolantonio, C.J. Lavie, H. Fares et al., 2013), в котором изучалось влияние терапии L-карнитином на заболеваемость и смертность постинфарктных пациентов. В него включили 13 исследований с общим числом участников 3629. Группы L-карнитина сравнивали с группами плацебо или контроля по показателям смертности, частоте желудочковых аритмий, приступов стенокардии, случаев развития СН и повторных инфарктов.

Установлено, что в результате терапии L-карнитином:

- на 27% снижалась смертность от всех причин (ОР 0,78; 95% ДИ 0,60-1,00;  $p=0,05$ );
- на 65% снижалась частота развития желудочковых аритмий (ОР 0,35; 95% ДИ 0,21-0,58;  $p<0,0001$ );
- на 40% снижалась частота приступов стенокардии (ОР 0,60; 95% ДИ 0,50-0,72;  $p<0,00001$ ).

Различия между группами L-карнитина и контроля по частоте случаев развития СН не достигли уровня статистической достоверности (ОР 0,85; 95% ДИ 0,67-1,09;  $p=0,21$ ), так же, как и различия по частоте развития повторных инфарктов (ОР 0,78; 95% ДИ 0,41-1,48;  $p=0,45$ ). Однако авторы отмечают тенденцию к меньшей частоте данных осложнений у пациентов, которых лечили L-карнитином. Более того, в упомянутом выше исследовании Kobulia и соавт. на терапии L-карнитином наблюдалось на 43,5% меньше случаев СН и на 15% меньше повторных ОИМ и смертей. К сожалению, абсолютное количество случаев СН и ОИМ неизвестно, поэтому данные этого исследования не были включены в метаанализ. Но если бы эти данные были доступными, то возможно, что различия по частоте указанных исходов достигли бы уровня достоверности в метаанализе.

## Дозирование L-карнитина

По данным клинических исследований, минимальная эффективная доза L-карнитина составляет 2 г в сутки, а оптимальная — от 6 до 9 г в сутки. Внутривенный путь введения в первые 5 дней после ОИМ предпочтительнее перорального, так как позволяет быстро создать высокую концентрацию L-карнитина, необходимую для реализации его антиишемических эффектов.

## Безопасность и переносимость

В клинических исследованиях, которые проводились с середины 1980-х гг., пациенты хорошо переносили терапию L-карнитином. За долгую историю применения не наблюдалось серьезных побочных эффектов, что не удивительно, ведь L-карнитин является эндогенным метаболическим субстратом, всегда присутствующим в организме человека в тех или иных количествах. В результате неполного всасывания из пероральных лекарственных форм (C.J. Rebouche, 2004) L-карнитин иногда вызывал легкие желудочно-кишечные расстройства (диарею, диспепсию), что подтверждает рациональность парентерального введения препарата, по крайней мере, в первые дни после ОИМ, как и практиковалось в большинстве исследований.

## Заключение и выводы

Доказательства терапевтических эффектов L-карнитина при ОИМ получены в клинических исследованиях с разными сроками наблюдения (от нескольких дней до года), размерами выборки (от 20 до нескольких тысяч пациентов) и конечными точками (маркеры повреждения миокарда, ЭКГ-критерии, частота развития осложнений и выживаемость). Несмотря на разнородность доказательной базы, метаанализ подтвердил, что применение L-карнитина при ОИМ может ограничивать размеры инфаркта (в том числе после реваскуляризации), снижать риск жизнеугрожающих желудочковых аритмий, противодействовать дилатации ЛЖ и даже улучшать показатель выживаемости больных. Также

в группах L-карнитина наблюдалась тенденция к меньшей частоте развития СН и повторных инфарктов.

**Резюме. Эффекты L-карнитина при лечении пациентов с ОИМ:**

- снижает риск развития желудочковых аритмий;
- уменьшает размеры инфаркта;
- противостоит окислительному стрессу;
- замедляет процессы ремоделирования желудочков;
- снижает частоту приступов стенокардии;
- снижает риск повторных сосудистых событий;
- уменьшает смертность.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



# TIVOR-L®

## ТИВОРЕЛЬ®

**ДОНАТОР ОКСИДУ АЗОТУ З ПОСИЛЕНОЮ КОМПЛЕКСНОЮ ДІЄЮ НА ПАТОГЕНЕЗ ІХС.\***

- Пов'язана з атеросклеротичною бляшкою обструкція епікардіальних артерій
- Локальний або дифузний спазм нормальних або уражених бляшкою артерій
- Мікросудинна (ендотеліальна) дисфункція
- Дисфункція лівого шлуночка в зв'язку з перенесеним некрозом міокарда і/або гібернацією.

Складовими компонентами для формування донаторів оксиду азоту є L-аргінин та L-пролін. L-аргінин є природним компонентом людського організму, який бере участь у синтезі оксиду азоту. Оксид азоту є важливим регулятором судинного тиску, що впливає на розширення судин та покращує кровообіг. L-пролін є важливим компонентом людського організму, який бере участь у синтезі колагену. Колаген є важливим компонентом стінки судин, який впливає на їхню пружність та здатність розтягуватися. Таким чином, L-аргінин та L-пролін діють комплексно, покращуючи кровообіг та здоров'я судин. Тиворець є препаратом, який містить ці два компоненти, що дозволяє йому ефективно впливати на патогенез ІХС. Препарат показав свою ефективність у клінічних дослідженнях, де він значно покращував кровообіг та знижував ризик ускладнень при ІХС. Тиворець можна використовувати як монотерапію, так і в поєднанні з іншими препаратами. Препарату не характерні серйозні побічні ефекти, тому його можна застосовувати протягом тривалого часу. Тиворець є препаратом, який може допомогти вам краще контролювати своє здоров'я та знизити ризик розвитку серцево-судинних захворювань. Для отримання більш детальної інформації про препарат зверніться до свого лікаря. \* Механізми дії L-аргінину та L-проліну описані в науковій літературі. Наприклад, L-аргінин підвищує рівень оксиду азоту, що призводить до розширення судин та покращує кровообіг. L-пролін же впливає на синтез колагену, що допомагає підтримувати здоров'я стінки судин. Цей комплексний ефект робить препарат цінним засобом у боротьбі з ІХС. Інформація про препарат надана лише для ознайомлення. Не використовуйте препарат без консультації з лікарем. © Юрія Фарм, 2018. Всі права захищені. Фото: [немає]

**ЮРІЯ·ФАРМ**

ISO 9001:2009 GMP



# Проблема боли в ревматологии: эффективные пути решения

Проблема боли беспокоит человечество на протяжении всего периода его существования. Боль не позволяет вести обычный образ жизни, а в некоторых случаях приводит к кардинальным изменениям в поведении и самосознании. Еще в 200-х годах до нашей эры традиционная китайская медицина описывала боль («Зонг Зао») как синдром, при котором пациента беспокоят чувства тревоги и беспомощности, навязчивые мысли, наблюдается преувеличенная реакция на симптомы. Но, пожалуй, наиболее яркая характеристика болевых ощущений, связанных с поражением опорно-двигательного аппарата, принадлежит перу французского писателя Ги де Мопассана, который описывал свои ощущения как «...мучение, худшее в мире, ослабляющее нервы и сводящее с ума».

Выделяют острую и хроническую формы боли, и именно хроническая боль представляет значимую проблему, требующую адекватного, эффективного и безопасного решения. Любой вид боли включает в себя множество взаимосвязанных компонентов, подобно подвесному игрушечному модулю, в котором движение одного компонента приводит в движение остальные составляющие.

К сожалению, проблема хронической боли не получила кардинального решения, более того, ее актуальность увеличивается. Так, в Великобритании хронической болью страдают более 14 миллионов человек, из них по меньшей мере каждый четвертый вынужден

ограничивать повседневную активность (включая рабочее время) в течение 14 дней на протяжении последних 3 мес. Согласно данным одного из наиболее репрезентативных исследований по хронической боли, в котором принимали участие 46 394 пациента из 16 стран Европейского Союза, типичный пациент с хронической болью имеет длительный анамнез, неоднократно проходил курсы малоэффективной терапии и консультирован в различных клиниках. При этом 40% больных не удовлетворены предписанным лечением.

Объективные сложности в лечении боли и проблемы безопасности медикаментозной терапии обусловили

появление новых лекарственных подходов к лечению длительной суставной боли. Но, несмотря на различия в трактовках, классификационных подходах и длительности лечения боли, во всех медикаментозных схемах важное место в терапии подобных состояний занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Современные подходы к лечению боли в ревматологической практике представлены на рисунке 1.

По данным популяционных исследований, более 30 миллионов человек ежедневно принимают НПВП, при этом доля пациентов пожилого возраста (старше 60 лет), которые имеют повышенный риск возникновения нежелательных побочных явлений, составляет более 40%. В настоящее время химическая структура, механизмы действия и эффекты НПВП хорошо изучены, определены и особенности их применения в зависимости от селективности воздействия на фермент циклооксигеназу (ЦОГ). Оксикамы — одна из подгрупп НПВП, которая отвечает современным требованиям к этим препаратам. Так, представитель группы оксикамов — теноксикам — обладает выраженным противовоспалительным эффектом и по степени активности и фармакокинетическим свойствам близок к пироксикаму (первому представителю данной группы), но с более

быстрым достижением максимальной концентрации в крови (3-5 ч). Теноксикам имеет длительный период полувыведения (60-75 ч), что обуславливает возможность его однократного приема. Теноксикам характеризуется меньшей гастротоксичностью по сравнению с пироксикамом, способен в достаточном объеме и быстро проникать в синовиальную жидкость и по выраженности противовоспалительного эффекта сопоставим или даже превосходит препарат, считающийся золотым стандартом в лечении боли в ревматологии, — диклофенак натрия. Вышеперечисленные свойства теноксикама хорошо знакомы врачам, поскольку препарат давно используется в клинической практике.

Влияние теноксикама на выраженность боли, функциональную активность и ограничение подвижности в пораженных суставах оценивали в ходе наблюдения за пациентами с гонартрозом (0-II рентгенологической стадии по классификации Келлгрена-Лоуренса) (М. Erbas et al., 2015). В этом исследовании теноксикам в дозе 20 мг 1 раз в сутки перорально обеспечивал улучшения исследуемых показателей согласно оценкам по визуальной аналоговой шкале — ВАШ (по мнению как врача, так и пациента), индексу WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) и индексу Лекена ( $p < 0,001$ ).

**GRAND MEDICAL GROUP**

# ОКСИЛІТЕН

OXILITEN

**АКТИВНЕ ЖИТТЯ БЕЗ БОЛЮ**

**СИЛЬНА ТА ДОВГОТРИВАЛА ЗНЕБОЛЮЮЧА ДІЯ**  
**ВИРАЖЕНИЙ ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЕФЕКТ**  
**ВИСОКИЙ ПРОФІЛЬ БЕЗПЕКИ**

**1 раз на добу**  
**теносикам 20 мг**

**Склад:** 1 таблетка містить теноксикаму 20 мг; 1 флакон містить теноксикаму 20 мг; 1 ампула з розчинником містить 2 мл води для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні засоби. Оксиками. Код АТС M01A C02. **Показання для застосування.** Ревматоїдний артрит; нестероїдний інфекційний поліартрит; подгричний артрит; артроз; остеоартроз; остеохондроз; анкілозуючий спонділіт; лямбегі; гострі захворювання кістково-мізгзової системи; травми, розтягнення зв'язок; ушкодження м'язів, тканин, кісток; тенісний, бурсит. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до теноксикаму, до інших компонентів препарату; тяжка серцева, печінкова та ниркова недостатність; активна пептична виразка, кровотеча з травного тракту у стадії загострення, виразки або кровотечі в анамнезі (два або більше виражених епізодів утворення виразок або кровотечі); шлунково-кишкові кровотечі або перфорації (в анамнезі), пов'язані з попереднім застосуванням НПЗЗ. **Спосіб застосування та дози.** Таблетки приймати внутрішньо, запиваючи рідиною, близько до їжі або після їжі. Рекомендована доза — 1 таблетка (20 мг) 1 раз на добу в один і той же час щодня. При гострих нападах артриту призначають 40 мг 1 раз на добу протягом перших 2-х днів, потім — 20 мг 1 раз на добу протягом 5 днів. При досягненні позитивного ефекту дозу можна зменшити до 10 мг на добу протягом 7 днів. Перед застосуванням вміст флакона необхідно розчинити у 2 мл води для ін'єкцій. Оксиксен слід вводити глибоко внутрішньом'язово або повільно внутрішньовенно. **Застосування у період вагітності:** препарат не застосовувати. На період лікування препаратом слід припинити годування груддю. **Діти.** Відсутні дані щодо безпеки застосування теноксикаму дітям, тому його не слід призначати цій категорії пацієнтів. **Побічні ефекти.** Найчастіше проявляються побічні ефекти з боку травного тракту — ерозивно-виразкові ураження травного тракту, у тому числі ушкодження дії; нудота, блювання, діарея, запор, печія, диспепсія, абдомінальний біль, мелена, епігастральний дискомфорт, гематинезис, метеоризм, виразковий стоматит, шлунково-кишкові геморагії, гастрит, пептичні виразки або шлунково-кишкові кровотечі. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C в недоступному для дітей, захищеному від світла місці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Назва і місцезнаходження виробника.** Асфарм Елмас С.А. Сінтатрі В'юріас, 32009, Грелін. **Назва і місцезнаходження зареєстрованого представника.** Гранд Медікал Груп АГ, Корнмакст 10, CH-6004, Люцерн, Швейцарія. PZL. № UA/13219/01/01 Інформація для професійної діяльності в галузі охорони здоров'я. Інформація наведено у скороченому вигляді, повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування препарату Оксиксен.



Д.Г. Рекалов

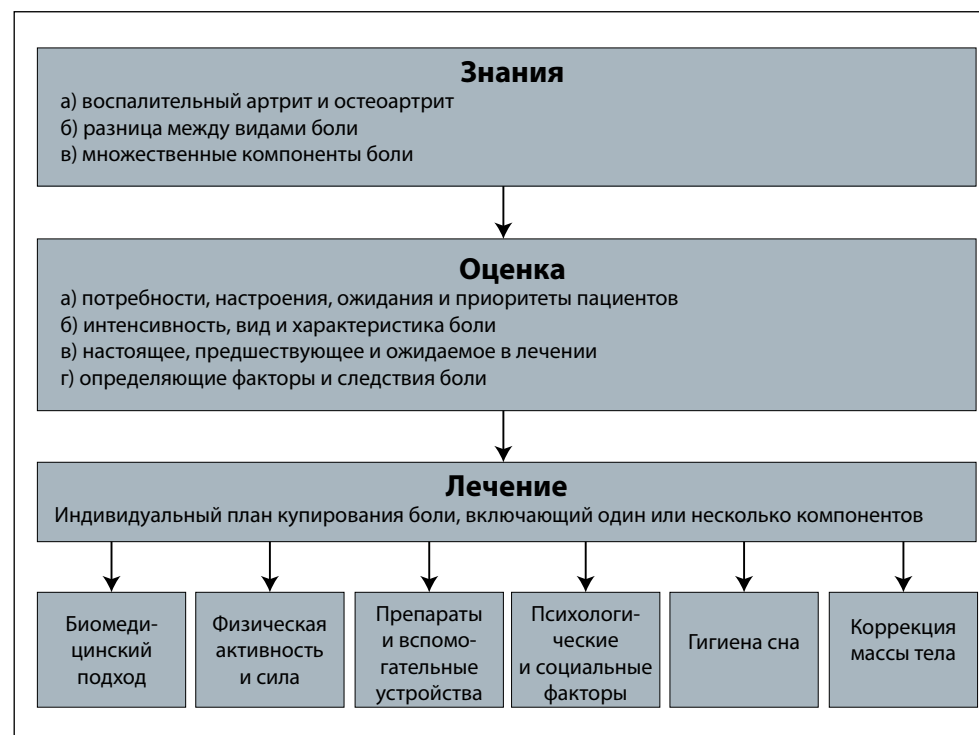


Рис. 1. Современные подходы к диагностике и лечению боли в ревматологической практике (R. Geenen, 2016)



Важно отметить, что пероральное применение теноксикама позволило достоверно улучшить качество жизни пациентов. Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что теноксикам не оказывает влияния на метаболизм простагландинов в хрящевой ткани, уменьшает потерю гликозаминогликанов, а его влияние на синтез гиалуроновой кислоты является дозозависимым (D.H. Manicourt et al., 1994). В исследовании E. Vignon и соавт. (1991) было показано, что теноксикам угнетает синтез протеогликанов и коллагена и, таким образом, может снижать

интенсивность суставной деструкции у пациентов с остеоартритом (ОА).

Следует отметить, что хроническая боль, сопровождающая пациентов с ревматоидным артритом (РА), ОА и другими заболеваниями, представляет собой глубокую и сложную проблему, поскольку в случае длительного приема НПВП на первый план выходят вопросы не только эффективности, но и безопасности терапии.

С целью подтверждения эффективности и безопасности длительного перорального приема теноксикама в дозе 20 мг в сутки у пациентов с ОА или РА

в Великобритании было проведено масштабное исследование (C. Langdon et al., 1990), в рамках которого проанализированы данные 2256 пациентов с ОА и 365 больных РА в рутинной клинической практике.

Исследование состояло из двух этапов: начального (продолжительностью 12 нед) и последующего (до 52 нед). Оценку состояния пациентов проводили на момент начала исследования, через 4, 8 и 12 нед лечения; в ходе долгосрочной фазы оценки проводились с 13-14-недельными интервалами. Боль при движении и боль в ночное время оценивали, используя 4-балльную шкалу (0 — отсутствие боли; 1 — умеренная боль, немного влияющая на подвижность и сон; 2 — умеренная боль, ограничивающая подвижность и часто нарушающая сон; 3 — сильная боль, серьезно нарушающая подвижность и сон). Среди пациентов с ОА бездвигательность и тугоподвижность оценивались по 4-балльной шкале (0 — нет; 1 — слабая; 2 — умеренная; 3 — тяжелая) с записью длительности симптомов, если они присутствовали.

Аналогично оценивали состояние больных РА с утренней скованностью. Оценку проводили с помощью ответов на вопрос «Как вы оцениваете симптомы артрита сегодня?», используя 5-балльную шкалу (1 — намного лучше, чем обычно; 2 — лучше, чем обычно; 3 — нормально; 4 — хуже, чем обычно; 5 — намного хуже, чем обычно). При каждом посещении пациентов также просили ответить на вопрос «Доставляет ли вам неудобства лечение?». Толерантность оценивали по 4-балльной шкале (1 — никаких побочных эффектов; 2 — легкие побочные эффекты; 3 — умеренные побочные эффекты, с возможностью продолжения терапии; 4 — тяжелые побочные эффекты, пациент исключен или сильно пострадал).

Через 12 нед 60,0% из оставшихся в исследовании пациентов продолжали участие в долгосрочной фазе исследования, часть из них (31,3%) согласилась продолжить лечение теноксикамом в течение 52 нед.

В исследовании заметное снижение доли больных, испытывающих умеренную или сильную боль при движении, наблюдалось уже на 12-й неделе терапии (рис. 2) с соответствующим увеличением доли пациентов, не страдающих от боли при движении. После 12 нед лечения у 67% пациентов с ОА и 64% пациентов с РА наблюдалось уменьшение выраженности боли при движении как минимум по одной категории оценки; в 21 и 22% случаев соответственно было продемонстрировано улучшение по крайней мере по двум категориям.

На протяжении 52-недельного периода наблюдалось также увеличение количества пациентов, не страдающих от боли при движении. В конце лечения продолжительностью 52 нед у 73% пациентов наблюдалось улучшение по крайней мере по одной категории в оценке боли при движении, а 26% отметили улучшение как минимум по двум категориям.

При включении в исследование 75% пациентов с РА страдали от утренней скованности (рис. 3).

На 12-й неделе наблюдения 61% пациентов с РА сообщили об улучшении как минимум по одной категории, а у 20 и 24% пациентов соответственно отмечено улучшение по двум категориям. Средняя длительность утренней скованности также уменьшилась: с 327 до 145 мин. Значимое улучшение зафиксировано и в долгосрочной фазе: только 18% больных РА испытывали утреннюю скованность. Средняя продолжительность ограничения подвижности при ОА была снижена до 104 мин, а для больных РА — до 124 мин.

Для специалиста, осуществляющего ведение больных с ревматической патологией, одним из обязательных аспектов является оценка качества их жизни. Оценка результатов, полученных в ходе данного исследования, показала достоверное снижение количества пациентов, описывавших свое состояние как «ухудшение» или «значительное ухудшение» (рис. 4), и увеличение количества тех, кто характеризовал свое состояние как «улучшение» или «значительное улучшение». Среди пациентов с ОА на 4-й неделе у 70% улучшение отмечено как минимум по одной категории, у 36% — по двум. Приблизительно такие же результаты (71 и 35% соответственно) получены и в группе пациентов с РА. К 12-й неделе наблюдения у 73% пациентов в обеих группах улучшение отмечено как минимум по одной категории, у 43% — по двум. Эти цифры оставались относительно постоянными в фазе долгосрочного лечения, до истечения 52 нед.

Что необходимо особо отметить, из побочных явлений, наблюдавшихся в ходе лечения, только 20% были признаны серьезными. Наиболее частые побочные эффекты наблюдались со стороны желудочно-кишечного тракта. Воздействие на центральную и периферическую нервную систему составляло около 16% от всех зарегистрированных событий, при этом в большинстве случаев это были головная боль и головокружение. Общая картина побочных эффектов была полностью репрезентативной, исходя из известных данных для этого класса лекарственных средств.

Таким образом, полученные к сегодняшнему моменту клинические и экспериментальные данные демонстрируют эффективность и безопасность теноксикама в стандартной дозировке в лечении болевого синдрома у пациентов с ОА и РА в течение длительного периода наблюдения и позволяют считать обоснованным и целесообразным включение теноксикама в современную парадигму терапии наиболее значимых ревматических патологий. На украинском рынке теноксикам (Оксилитен) зарегистрирован в таблетированной форме (20 мг) и формах для внутримышечного/внутривенного введения (лиофилизат для раствора для инъекций, 20 мг / с растворителем в ампулах, 2 мл). Среди многочисленных представителей НПВП этот препарат занимает достойное место; эффективность в купировании боли и благоприятный профиль безопасности обуславливают его широкое назначение врачами и хорошую приверженность к лечению среди пациентов.

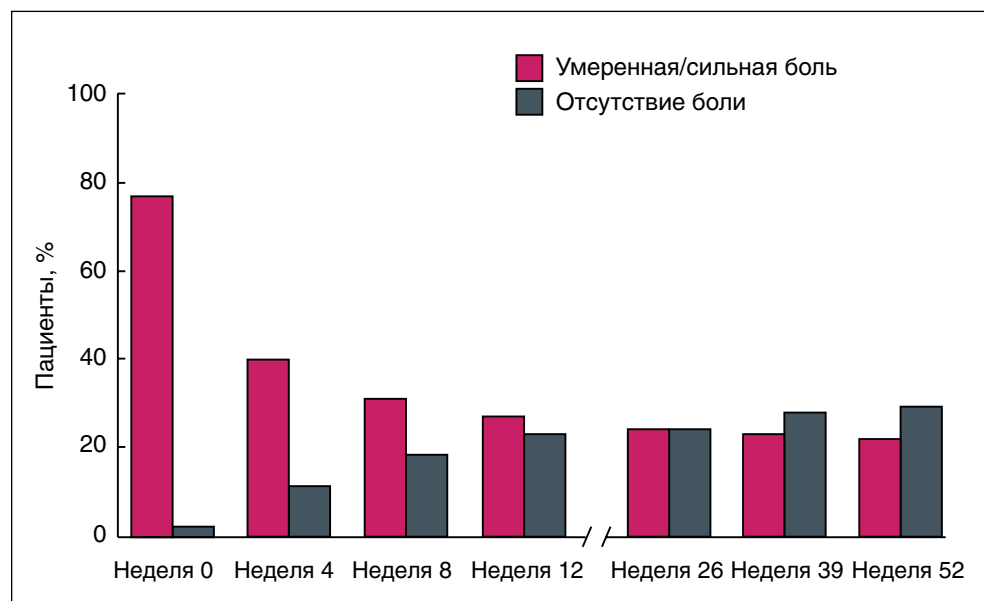


Рис. 2. Процент пациентов с ОА или РА, у которых наблюдалась боль при движении в течение периода лечения продолжительностью 52 нед при пероральном приеме теноксикама в дозе 20 мг в сутки

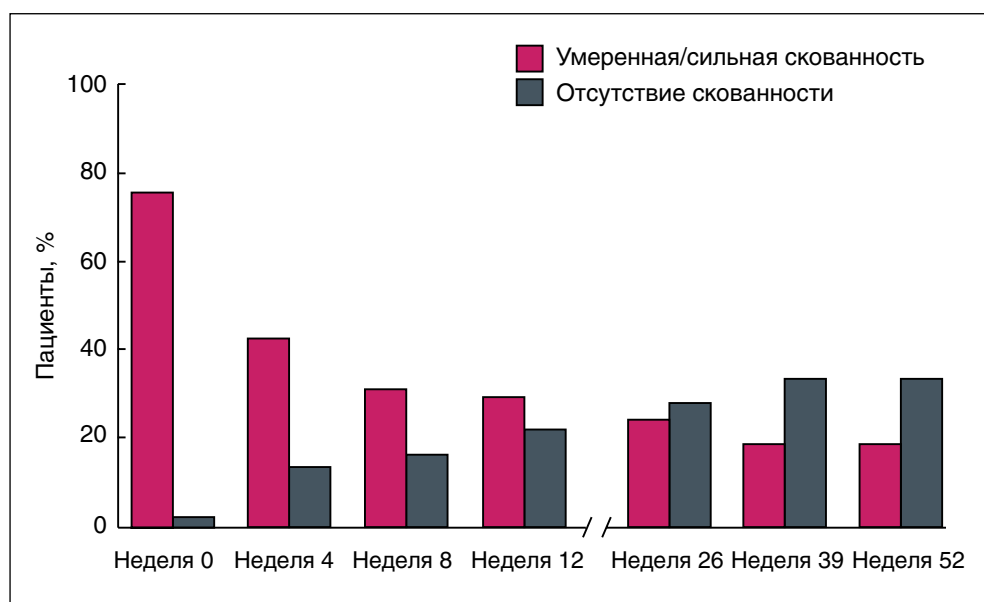


Рис. 3. Процент пациентов с РА, у которых наблюдалась утренняя скованность в течение периода лечения продолжительностью 52 нед при пероральном приеме теноксикама в дозе 20 мг в сутки

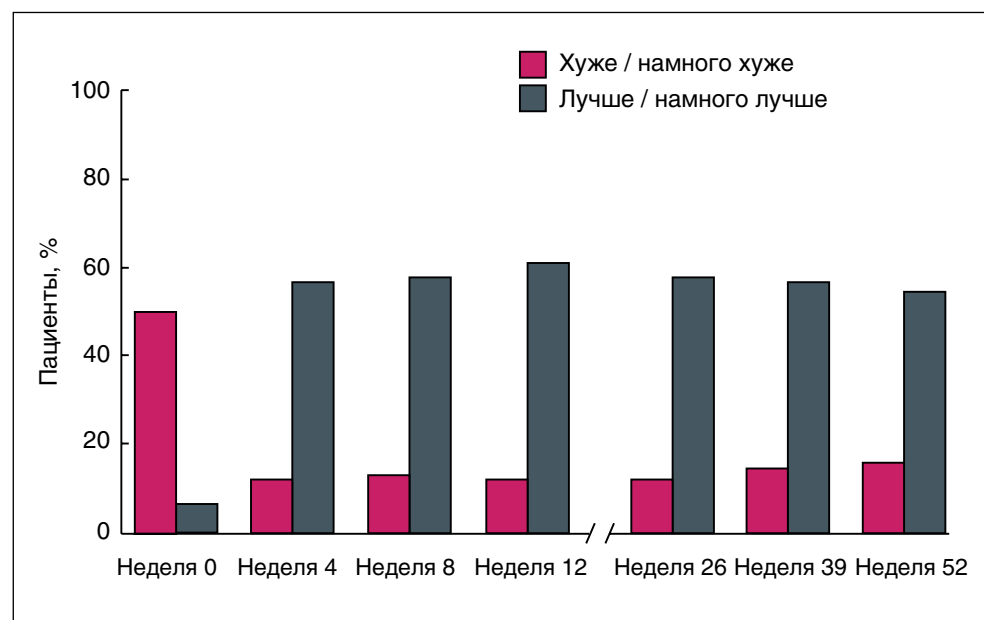


Рис. 4. Глобальная оценка пациентов с ОА или РА, у которых наблюдалась ночная боль в течение периода лечения продолжительностью 52 нед при пероральном приеме теноксикама в дозе 20 мг в сутки



# ДІОКОР

## ПОДВІЙНА ПРОТИДІЯ ТИСКУ

ВАЛСАРТАН 80 МГ + ГІДРОХЛОРТІАЗИД 12,5 МГ  
ВАЛСАРТАН 160 МГ + ГІДРОХЛОРТІАЗИД 12,5 МГ



- **ЕФЕКТИВНО ЗНИЖУЄ ТИСК ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ<sup>1</sup>**
- **ЗАБЕЗПЕЧУЄ ОРГАНОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ<sup>2</sup>**
- **НЕ МАЄ ЕФЕКТУ «ВИСЛИЗАННЯ»<sup>3</sup>**



**ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2016**

**ПЕРЕМОЖЕЦЬ ЩОРІЧНОГО КОНКУРСУ  
ПРОФЕСІОНАЛІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ УКРАЇНИ  
«ПАНАЦЕЯ» 2016 РОКУ**

1. Wellington K, Faulds DM. Valsartan/hydrochlorothiazide: a review of its pharmacology, therapeutic efficacy and place in the management of hypertension. *Drugs*. 2002;62(13):1983-2005.  
2. Black HR, Bailey J, Zappe D, Samuel R. Valsartan: more than a decade of experience. *Drugs*. 2009;69(17):2393-414.  
3. Радченко А.Д. Артеріальна гіпертензія. 2014; 2(34): с. 97-111.

ЗАТВЕРДЖЕНО: Наказ Міністерства охорони здоров'я України 30.05.2013, № 454; Реєстраційне посвідчення № UA/8318/01/02, № UA/8318/01/01, ЗМІНИ ВНЕСЕНО: Наказ Міністерства охорони здоров'я України 04.09.2015 № 578. СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ДІОКОР 80 / ДІОКОР 160 (DIOCOR80) / (DIOCOR160). Діюча речовина: валсартан, гідрохлоротіазид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 80) або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 160). Лікарська форма: таблетки. Фармакотерапевтична група: комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II, валсартан та діуретики. Код АТХ C09DA03. Фармакологічні властивості: діокор - антигіпертензивний препарат, до складу якого входять антагоніст рецепторів ангіотензину II і тiazидний діуретик. Валсартан — активний та специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II, призначений для внутрішнього застосування. Він діє вибірково на рецептори підтипу AT1, які відповідають за ефекти ангіотензину II. У пацієнтів із гіпертензією препарат спричиняє зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу. Точною дією тiazидних діуретиків є корковий відділ дистальних звивистих ниркових канальців. Внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркулюючої крові, у результаті чого підвищується активність реніну, секреція альдостерону, виведення із сечею калію і, отже, зниження концентрації калію у сироватці крові. Показання: артеріальна гіпертензія у пацієнтів, для яких неефективна монотерапія. Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату та до інших лікарських засобів, що є похідними сульфонамідів. Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз і холестази. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), анурія. Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурикемія. Вагітні та жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) < 60 мл/хв/1,73 м²). Побічні реакції: тахікардія, артеріальна гіпотензія, васкуліти, нейтропенія, тромбоцитопенія, головний біль, запаморочення, гіпестезія, парестезія, синкопе, безсоння, сонливість, шум/дзвін у вухах, вертиго, середній отит, порушення зору, назофарингіт, кашель, закладеність носа, бронхіт, гострий бронхіт, біль у грудях, задишка, фаринголарингеальний біль, синусит, діарея, абдомінальний біль, диспепсія, сухість у роті, гастроентерит, нудота, гіперкаліємія, зневодження, полікіурія, підвищене потовиділення, висипання, свербіж, реакція гіперчутливості/алергії, включаючи сироваткову хворобу, біль у спині, артралгія, судоми м'язів, розтягнення м'язів, біль у шиї, біль у кісточках, розтягнення зв'язок, міалгія, артрит, стомленість, нервозність, астенія, підвищення температури, вірусні інфекції, набряк, периферичний набряк, ангіоневротичний набряк, гіпокаліємія, гіпонатріємія, підвищення рівнів білірубіну, креатиніну і азоту сечовини. Зниження рівня гемоглобіну та показника гематокриту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску: за рецептом. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар І. Лєпсе, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній ACINO (Швейцарія). Повна інформація міститься в інструкціях для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.



**Швейцарська якість, українська ціна**

ТОВ ФАРМА СТАРТ | бульвар Івана Лєпсе, 8 | Київ |  
03124 | Україна | Компанія Acino Group, Швейцарія  
| Телефон: +38 044 281 2333 | [www.acino.ua](http://www.acino.ua)





# Сердечно-сосудистые исходы при разной степени снижения артериального давления: новый анализ исследования VALUE

В научном мире продолжают дискуссии относительно оптимального уровня артериального давления (АД), к которому следует стремиться, назначая антигипертензивную терапию. Стоит ли затраченных усилий цель  $<130/80$  мм рт. ст. у пациентов высокого риска или достаточно придерживаться консервативного подхода, согласно которому целевой уровень для общей популяции гипертоников составляет  $<140/90$  мм рт. ст.? Несколько лет назад ведущие европейские эксперты (A. Zanchetti, G. Grassi, G. Mancia, 2009) отрицали обоснованность дальнейшего снижения АД, опираясь на данные крупных рандомизированных исследований, а точнее указывая на отсутствие убедительных доказательств пользы такого подхода. В связи с этим были пересмотрены европейские рекомендации по ведению пациентов с артериальной гипертензией (АГ) (2007), в которых уровень АД  $<130/80$  мм рт. ст. рекомендовался для пациентов с гипертензией высокого риска (например, при наличии сахарного диабета). В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов (2013) введен общий целевой уровень  $<140/90$  мм рт. ст.

Снова вернувшись к этому вопросу, эксперты проанализировали базу данных крупного исследования антигипертензивной терапии у пациентов высокого кардиоваскулярного риска. Результаты были опубликованы в 2016 г. в журнале Европейского общества кардиологов.

## Материал и методы

VALUE — многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование, в котором сравнивались долгосрочные эффекты антигипертензивной терапии на основе валсартана или амлодипина у пациентов старше 50 лет с наличием факторов высокого сердечно-сосудистого риска (у трети популяции — сахарный диабет,  $>40\%$  с ишемической болезнью сердца,  $>20\%$  с инсультами в анамнезе).

15 244 участника распределили в две ветви исследования без вводной фазы. Терапию валсартаном начинали с 80 мг/сут, амлодипином — с 5 мг/сут. При недостаточном снижении АД (цель  $<140/90$  мм рт. ст.) дозу препаратов удваивали, а также разрешалось добавление гидрохлортиазида в дозе 12,5–25 мг/сут или других антигипертензивных средств. Использование других блокаторов рецепторов ангиотензина кроме валсартана не допускалось. Назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или других антагонистов кальция кроме амлодипина разрешалось только по другим показаниям кроме АГ.

Пациентов наблюдали в течение 4–6 лет. Протокол предусматривал повторные ежемесячные визиты в первые полгода, а затем 2 раза в год. На каждом визите измеряли офисное АД ртутным сфигмоманометром через 24 ч после приема последней дозы лекарства.

В качестве первичного исхода оценивали время до первого кардиального события — фатального или нефатального инфаркта миокарда (ИМ), внезапной кардиальной смерти, смерти во время процедуры реваскуляризации, развития сердечной недостаточности (СН), потребовавшей госпитализации или неотложной помощи для предотвращения ИМ. Вторичными конечными точками были все большие сердечно-сосудистые события: фатальный и нефатальный инсульт, ИМ, госпитализация по поводу СН, а также сердечно-сосудистая и общая смертность.

Для ответа на поставленный вопрос (обеспечивает ли дополнительную пользу снижение АД до уровня  $<130/80$  мм рт. ст.)

результаты исследования VALUE анализировали двумя методами. Первый — оценка частоты и риска развития событий конечных точек в зависимости от процента визитов, во время которых исследователи регистрировали у пациентов АД  $<140/90$  или  $<130/80$  мм рт. ст. (это именно тот способ контроля АД, который чаще всего применяется в реальной практике). Второй метод — вычисление частоты событий и рисков в зависимости от средних значений АД пациентов за период терапии до последнего визита, предшествовавшего событию конечных точек, или, если конечные точки не наступали, до конца исследования.

## Результаты

### Частота и риск развития сердечно-сосудистых событий в зависимости от количества визитов, на которых измеренное АД было $<140/90$ мм рт. ст.

Как по первичной, так и по всем вторичным конечным точкам частота событий прогрессивно снижалась обратно пропорционально проценту визитов с АД  $<140/90$  мм рт. ст. (верхняя часть рисунка). Относительные риски фатальных и нефатальных осложнений с поправкой на исходные характеристики пациентов также были тем ниже, чем больше визитов АД находилось в целевом диапазоне. Наибольшие различия рисков отмечались между подгруппами пациентов, у которых целевой уровень АД удерживался на  $<25$  и 25–49% визитов. В подгруппе 50–74% визитов наблюдалось умеренное снижение рисков по сравнению с подгруппой 25–49%. А в подгруппе  $\geq 75\%$  визитов риск уже не снизился больше, чем в подгруппе 50–74%.

### Частота и риск развития сердечно-сосудистых событий в зависимости от количества визитов, на которых измеренное АД было $<130/80$ мм рт. ст.

В отличие от четкой динамики снижения рисков при удержании целевого значения  $<140/90$  мм рт. ст., при увеличении процента визитов со значениями АД  $<130/80$  мм рт. ст. дальнейшего снижения частоты развития сердечно-сосудистых событий не наблюдалось, за исключением частоты развития инсультов (нижняя часть рисунка).

Относительные риски всех сердечно-сосудистых событий достоверно различались только между подгруппами пациентов с удержанием низкого уровня АД на  $<25$  и 25–49% визитов.

Но дальнейшее снижение риска было незначительным и не достигало уровня статистической достоверности при увеличении процента визитов с низким АД до 50% и более. И снова исключением стал риск развития инсульта: он был достоверно ниже у тех пациентов, у которых на 50% и более визитов измеренное АД было  $<130/80$  мм рт. ст.

### Риск развития сердечно-сосудистых событий в зависимости от средних значений АД

По сравнению с пациентами, у которых среднее систолическое АД (САД) за период лечения составило  $\geq 140$  мм рт. ст. (в среднем  $150,5 \pm 10,1$  мм рт. ст.), у пациентов со средним САД между 130 и 139 мм рт. ст. (в среднем  $135,4 \pm 2,8$  мм рт. ст.) риск развития всех сердечно-сосудистых событий достоверно и существенно снизился. Однако в подгруппе со средним САД  $<130$  мм рт. ст. (в среднем  $125,4 \pm 4,4$  мм рт. ст.) дальнейшего снижения рисков не наблюдалось. Такая же закономерность прослеживалась для средних значений диастолического АД (ДАД): по сравнению с пациентами, у которых среднее ДАД превышало 90 мм рт. ст., в подгруппе со средним ДАД 80–89 мм рт. ст. (в среднем  $84,1 \pm 2,7$  мм рт. ст.) риск развития сердечно-сосудистых событий был достоверно ниже, а в подгруппе со средним ДАД  $<80$  мм рт. ст. (в среднем  $74,6 \pm 4,5$  мм рт. ст.) дальнейшего снижения риска не произошло, за исключением риска развития инсультов.

## Обсуждение и выводы

Оба анализа привели к одному заключению: достижение целевого уровня АД  $<140/90$  мм рт. ст. и его удержание сопровождается значительным снижением риска развития всех сердечно-сосудистых событий, связанных с гипертензией. Уровень АД  $<130/80$  мм рт. ст. ассоциировался с достоверным снижением частоты всех исходов только у тех пациентов, у которых такие значения удерживались меньше половины времени, а среднее САД находилось в пределах 130–139 мм рт. ст. При длительном удержании низкого уровня АД только риск развития инсульта демонстрировал дальнейшее снижение, а риски развития других сердечно-сосудистых осложнений не снижались и даже в некоторых случаях росли, хотя и оставались ниже, чем у пациентов со средним САД  $>140$  мм рт. ст.

Результаты этого исследования поддерживают последние европейские и американские рекомендации по лечению АГ, в которых принят целевой уровень АД  $<140/90$  мм рт. ст. для всех пациентов независимо от степени сердечно-сосудистого риска.

Низкий целевой уровень ( $<130/80$  мм рт. ст.) безопасен, хотя нельзя исключить, что польза от него несколько меньше, чем при поддержании АД на уровне  $<140/90$  мм рт. ст. В целом результаты согласуются с данными других исследований (R.H. Fagard et al., 2007; J.J. Sim et al., 2014), которые показали, что при снижении ДАД  $<70$  мм рт. ст. повышение сердечно-сосудистого риска маловероятно. Это особенно важно при лечении пациентов с изолированной систолической АГ, у которых достижение контроля над повышенным САД часто сопровождается значительным снижением ДАД до уровня 70 и даже 60 мм рт. ст. Представленные здесь результаты анализа подтверждают, что низкий уровень ДАД не влияет на защитный эффект, достигаемый снижением САД.

Кроме того, результаты исследования подтверждают возможность усиления защиты от цереброваскулярных событий при достижении и поддержании низкого целевого уровня АД. Вероятно, это объясняется тем, что при значительном снижении ДАД механизмы ауторегуляции мозгового кровообращения более эффективно поддерживают локальную перфузию, чем в коронарном русле (G. Mancia, G. Grassi, 2013). Таким образом, стратегия интенсивного снижения АД может быть рекомендована для популяций, в которых значительную долю заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний занимают инсульты, а также для отдельных пациентов с отягощенным анамнезом, у которых вероятность повторного инсульта выше, чем инфаркта. Но для подтверждения эффективности и безопасности такого подхода нужны результаты рандомизированных исследований.

Также важно отметить, что среди гипертоников популяции исследования VALUE наибольшее снижение риска на терапии валсартаном или амлодипином было достигнуто у тех пациентов, у которых САД снизили с  $>160$  до  $<150$  мм рт. ст. То есть сам факт относительного снижения исходно высокого АД может быть важнее для прогноза, чем дальнейшая борьба за низкие целевые цифры, заключили авторы исследования.

Источник: G. Mancia, S.E. Kjeldsen, D.H. Zappe et al. European Heart Journal, 2016; 37: 955–964.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

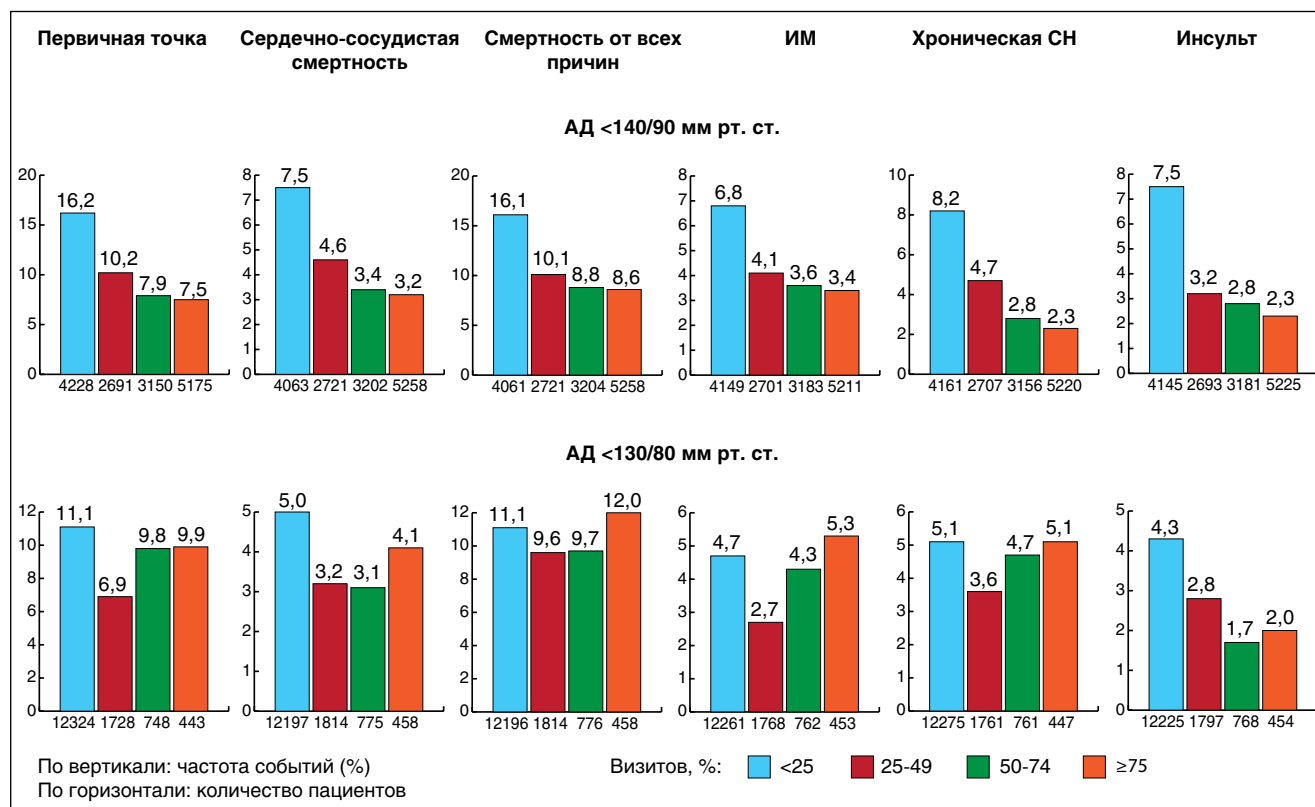


Рис. Частота событий конечных точек в зависимости от процента визитов, на которых измеренное АД было  $<140/90$  или  $<130/80$  мм рт. ст.



# Медицинская реабилитация в ревматологии: наши возможности

«Приближенные утверждают, что это ревматизм, – говорил Воланд, не спуская глаз с Маргариты [...] – Лет через триста это пройдет. Мне посоветовали множество лекарств, но я по старинке придерживаюсь бабушкиных средств».

М.А. Булгаков, Мастер и Маргарита

Медицинская реабилитация – важный аспект ведения пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, которому в реальной клинической практике уделяется незаслуженно мало внимания. Рассказать о роли ре-



главного ревматолога г. Киева, главного врача МЦ «Клиника современной ревматологии», кандидата медицинских наук Семена Христофоровича Тер-Вартаньяна.

**?** Каково современное понимание термина «медицинская реабилитация»?

– Медицинская реабилитация является начальным звеном системы общей реабилитации. Она состоит из комплекса мер, направленных на восстановление утраченных или компенсацию нарушенных функций, приостановление прогрессирования заболевания. Медицинская реабилитация включает три фазы восстановительного лечения: лечебно-щадящую, функционально-тренирующую и фазу активного восстановления функций. Каждая фаза определяется степенью нарушения функций больного, профилем лечебного учреждения, показаниями к применению этиотропной терапии и лечебных физических факторов. Для пациентов с ревматическими заболеваниями медицинская реабилитация – важнейший момент, поскольку она позволяет поддерживать качество жизни на приемлемом уровне. Даже сегодня, когда появились иммунобиологические препараты и лечение ревматических заболеваний вышло на совершенно новый уровень, значение реабилитации не уменьшилось. Важно понимать, что подходы к реабилитации у пациентов с остеоартрозом (ОА) и ревматическими заболеваниями, в патогенезе которых ведущую роль играет воспалительный компонент (например, с ревматоидным артритом – РА), отличаются. Кроме того, важен и индивидуализированный подход в зависимости от возможностей пациента, возраста, сопутствующих заболеваний и так далее.

**?** В чем отличие в подходах к реабилитации пациентов с ОА и другими заболеваниями суставов?

– У пациентов с ОА проведение физической реабилитации возможно в большинстве случаев, за исключением тех, когда имеются выраженные дегенеративные изменения в суставе или тяжелые сопутствующие заболевания. Реабилитация при ОА может быть активной (физкультура, ходьба) либо более или менее пассивной (массаж, физиотерапевтические методы, разработка суставов методистом). Что касается РА или псориатического артрита, то у таких пациентов реабилитация ограничена выраженностью воспалительного процесса, что в большинстве случаев является противопоказанием для проведения физиотерапевтического лечения и активной разработки суставов. Тем не менее и для этих ситуаций существует определенный алгоритм, который позволяет постепенно перейти к пассивной реабилитации сустава. Важная роль при этом отводится внутрисуставному введению глюкокортикоидов, позволяющему быстро уменьшить выраженность воспаления.

Большой интерес для нас представляет анкилозирующий спондилоартрит (АС), который развивается в трудоспособном возрасте.

Анкилозирование суставов позвоночника прогрессирует в течение всей жизни и приводит к потере подвижности у пациентов и их тяжелой инвалидизации. Прервать прогрессирование заболевания может биологическая терапия, эффективная в лечении данного заболевания, однако она недоступна для большинства украинских пациентов. Поэтому на фоне традиционной терапии в нашей клинике мы делаем серьезный акцент именно на физическую реабилитацию этих больных. Согласно нашим наблюдениям у пациентов с АС, выполняющих рекомендации по физической реабилитации, качество жизни намного выше.

Следует помнить, что у пациентов с заболеваниями суставов даже при активной реабилитации не следует допускать слишком больших нагрузок, движения должны быть разминочными. Важными моментами являются обучение пациентов приемам физической реабилитации, разработка и внедрение реабилитационных программ в поликлиниках, стационарах – это делается в развитых странах.

**?** Какие ошибки при ведении пациентов с заболеваниями суставов врачи допускают чаще всего?

– Врачам следует делать все возможное, чтобы пациент не уменьшал двигательную активность или не прекращал ее полностью. Если же выраженность болевого синдрома не позволяет этого, необходимо максимально сократить период, когда пациент ведет малоподвижный образ жизни. Главный принцип, на основе которого мы разрабатываем программы реабилитации для наших пациентов, – движение. К сожалению, еще и сегодня некоторые врачи-ортопеды придерживаются тактики, направленной на обездвиживание воспаленного сустава. Данная мера действительно способствует уменьшению боли, но при этом ухудшается состояние связочного аппарата и возникают контрактуры, что в последующем требует более сложной работы с суставом для восстановления его функций.

На мой взгляд, ошибочным также является направление усилий только на разработку пораженного сустава. Наш опыт реабилитации пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата свидетельствует о том, что необходимо обеспечивать нагрузку и на здоровые суставы,

поскольку малоподвижный образ жизни отрицательно сказывается на них, а также на общем состоянии больных. Кроме того, недостаточно внимания уделяется поддержанию мышечного тонуса, который обеспечивает стабильность сустава. Об этом необходимо помнить в периоды не только ремиссии, но и обострений, а также при подготовке к эндопротезированию суставов. Для поддержания тонуса мышц существуют различные методики: напряжение мышц в состоянии покоя, массаж, электромиостимуляция – все это можно делать при неработающем воспаленном суставе: это позволяет избежать потери мышечной массы. Перед вмешательством на суставе необходимо увеличить мышечную массу вокруг него – это будет способствовать сокращению сроков послеоперационного восстановления.

**?** Необходима ли медикаментозная поддержка в период реабилитации пациентов с ревматическими заболеваниями?

– Реабилитацию таких больных трудно представить без медикаментозной поддержки. Например, у пациентов с ОА на первых этапах мы должны как минимум обеспечить эффективное купирование болевого синдрома. После этого – назначить препараты для восстановления хрящевой ткани (хондропротекторы) на длительный прием до 6 мес. Адекватная медикаментозная терапия должна сочетаться с физическими упражнениями и аппаратными методиками, массажем, которые следует начинать выполнять сразу после купирования болевого синдрома; физические нагрузки необходимо наращивать постепенно и крайне осторожно.

**?** Какие методы реабилитации при ревматических заболеваниях используются, на Ваш взгляд, недостаточно?

– В схемах реабилитации на первых ее этапах следовало бы более широко использовать кинезиотейпирование – метод, обеспечивающий постоянную поддержку мышц и сухожилий, способствующий уменьшению отека и боли, усиливающий лимфодренаж и не ограничивающий свободу движения. Кроме того, существует такой метод, как локальное введение препаратов в сустав в зону воспаления под контролем УЗИ. Например, при ОА очень эффективно

внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты при условии 100% попадания препарата в сустав. После этой процедуры пациент начинает двигаться значительно лучше. В МЦ «Клиника современной ревматологии» мы активно применяем эти методы.

Несмотря на попытки остановить патологический процесс, изменения в суставах все же постепенно прогрессируют. Особенно это относится к заболеваниям с ярко выраженным воспалительным компонентом, тогда как при ОА сочетание физических, физиотерапевтических и медикаментозных подходов (применение хондропротекторов) в реабилитации позволяют существенно замедлить дегенеративный процесс.

Поэтому на определенном этапе развития заболеваний суставов, приведших к нарушению функции последних, большое значение имеет использование ортезов – ортопедических аппаратов, способствующих ограничению развития деформаций, уменьшению боли. Они разработаны для всех суставов и используются на различных стадиях их заболеваний – как для профилактики деформации, так и для разгрузки больных суставов. В настоящее время существуют ортезы, которые фактически заменяют эндопротезы, полностью разгружая разрушенный сустав. К сожалению, особенности менталитета наших пациентов и особенности восприятия в нашем обществе людей с утраченными физическими функциями таковы, что они предпочитают не пользоваться внешними ортезами или палочками. Это приводит к снижению физической и социальной активности, увеличению медикаментозной нагрузки. Задача врачей и государства – изменить данную ситуацию, принять меры к тому, чтобы пациенты с ограниченными возможностями чувствовали себя полноправными членами общества, сохраняли возможность не только работать, но и приобщаться к развлечениям и культурным мероприятиям. Это кардинальным образом изменит их жизнь, избавит от чувства неполноценности, ненужности, изолированности от общества.

И, конечно же, необходимо сделать эндопротезирование доступным для пациентов с разрушенными суставами. В тяжелых случаях эндопротезирование – единственный способ вернуть пациенту возможность вести активный образ жизни и работать, а затраты на эндопротезы намного меньше потерь, связанных с инвалидизацией пациентов.

**?** Вы являетесь руководителем городского ревматологического центра, функционирующего на базе Александровской клинической больницы г. Киева. Применяются ли в этом центре методы физической реабилитации пациентов с ревматическими заболеваниями?

– В условиях нашего центра можно подобрать индивидуальную программу реабилитации пациентов при каждом конкретном ревматологическом заболевании. В центре работает врач лечебной физкультуры, который каждый день проводит занятия с пациентами. Перед тем как начать физическую реабилитацию, мы устраняем болевой синдром. С этой целью применяем различные медикаментозные и немедикаментозные методики. Для этого пациента необходимо обучить определенным движениям, самомассажу, убедить носить ортез или использовать трость.

Еще в 1990-х годах мы закупили отечественные реабилитационные тренажеры, оборудование для разработки суставов, и до сегодняшнего дня на них продолжают заниматься пациенты. Конечно, за это время медицинские технологии ушли очень далеко вперед, в развитых странах появились современные тренажеры для пассивной разработки суставов – это направление крайне перспективное, и очень хочется надеяться, что



Занятия лечебной физкультурой в городском ревматологическом центре



такое оборудование в обозримом будущем станет доступным и для наших клинических центров.

Однако даже сегодня, используя имеющиеся возможности, мы добиваемся хороших результатов. Главное при этом – активная работа с пациентами, умение убедить в необходимости активных реабилитационных мероприятий.

Подводя итоги, хотелось бы еще раз напомнить практическим врачам, что результаты реализации реабилитационных мероприятий – это снижение частоты развития временной и стойкой утраты трудоспособности, сокращение не прямых экономических потерь общества, улучшение психосоциальной адаптации, повышение профессиональной пригодности и качества жизни наших пациентов.

Сегодня перед практической медициной стоит задача создать высокоэффективную комплексную систему оказания реабилитационной помощи пациентам с ревматическими заболеваниями путем комплексного решения медицинских, психологических, педагогических и социальных проблем.

Описать клинический пример реабилитации пациентки с ОА мы попросили **доктора медицинских наук Дмитрия Геннадьевича Рекалова** (Запорожская областная клиническая больница).



Проблема лечения ОА связана в первую очередь с отсутствием в настоящий момент единственно верной медицинской модели, способной кардинально изменить неуклонно прогрессирующее течение заболевания. Это связано как с различиями

в интерпретации данных клинических исследований ведущими всемирными научно-исследовательскими сообществами, так и с локальными подходами в национальных ассоциациях. Кроме того, если проанализировать возможные сочетания у пациентов с ОА возрастных и гендерных особенностей, коморбидных состояний, локализации и стадийности процесса, можно получить огромное количество различных вариантов течения ОА. В этой связи представляется несомненно информативным и полезным опыт, полученный при ведении пациентов в рутинной клинической практике.

В нашу клинику обратилась пациентка в возрасте 67 лет, страдающая болями в коленных и тазобедренных суставах около двух лет. Из анамнеза стало известно, что, по совету соседки, принимала гомеопатические средства с позитивным эффектом, однако действие данного лечения было непродолжительным. В связи с беспокоящими симптомами неоднократно принимала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), что позволяло ненадолго купировать болевой синдром в пораженных суставах, но не решало в целом проблему. По совету родственников, однократно приняла опиоидный анагетик (трамадол) – появились тошнота, гипотония, запор, головокружение. Самостоятельно использовала локальную терапию (НПВП, димексид), «народные средства». В связи с отсутствием значимой позитивной клинической динамики, а также появлением новых патогномичных симптомов (синовит коленного сустава), ночной артралгии обратилась за консультацией в специализированный ревматологический центр. При осмотре: ожирение (вес – 88 кг, рост – 163 см, индекс массы тела – 33,5), в анамнезе – ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия (принимает атенолол, периндоприл, аспирин) с сопутствующей гиперхолестеринемией (розувастатин), гипотиреоз (принимает L-тироксин), а также депрессия (лечение венлафаксином), нарушение толерантности к глюкозе.

Для нормализации состояния пациентки с диагнозом ОА, III стадия по Kellgren-Lawrence, был разработан план лечебно-физиотерапевтического воздействия, стартовавший с купирования явлений синовита в пораженных суставах с помощью введения глюкокортикоидного препарата

(бетаметазона дипропионат). Позитивный эффект был достигнут, однако это сопровождалось транзиторным повышением уровня глюкозы в крови (до 7,8 ммоль/л) и естественной в таком случае эмоциональной лабильностью пациентки. Из методик, влияющих на боль при ОА, были предложены: лечебная физкультура, ультразвуковое воздействие, диадинамические токи, электромагнитная и лазеротерапия, согласно данным, полученным в практических клинических наблюдениях (С. Overman, 2016).

И, безусловно, важнейшее место в нашей лекарственной пирамиде заняла комбинация НПВП и медленно действующего структурно-модифицирующего препарата (SYSADOA). При этом выбор был основан как на предыдущих анамнестических данных (частота развития побочных явлений, сопутствующая патология), так и на стадийности процесса и ожидаемых эффектах. Несмотря на целый ряд разногласий в современной литературе, которые имеются и на сегодняшний день, комплексное лечение

ОА, по нашему мнению, трудно представить без препаратов группы SYSADOA. Нами был выбран хондроитина сульфат (ХС) как средство с достоверной эффективностью при лечении начальных и умеренных проявлений ОА, значимым анальгетическим и доказанным структурно-модифицирующим эффектами. Применение схемы лечения с использованием НПВП, хондропротектора и физической реабилитации обеспечило быстрое уменьшение выраженности болевого синдрома и увеличение двигательной активности.

При повторном обращении, спустя 3 мес лечения, пациентка обратила внимание на возобновление (хотя и не в полном объеме) болевых ощущений и увеличение крепитации в пораженных суставах. С учетом длительности заболевания, сопутствующей патологии и возможных ятрогенных эффектов было принято решение о совместном использовании глюкозамина сульфата (ГС) и ХС на протяжении длительного периода применения у пациентов с гонартрозом (М. Franssen и др., 2014). Целесообразность такого подхода

подтверждена в клинических исследованиях. Так, в двухлетнем исследовании по изучению использования комбинации ГС и ХС было показано статистически достоверное улучшение структурных показателей с замедлением сужения суставной щели в сравнении с группами пациентов, принимавших монотерапию (ХС или ГС), а также плацебо.

К настоящему времени, спустя 6 мес после коррекции лечения, пациентка использует комбинированную терапию двух наиболее изученных представителей SYSADOA, или хондропротекторов, – ГС + ХС и НПВП. Именно такая схема, имеющая в своей основе научное обоснование, в сочетании с курсовым физиотерапевтическим воздействием представляется нам современным, наиболее целесообразным и безопасным подходом в лечении пациентов с полиостеоартрозом, отягощенным значимыми коморбидными состояниями.

Подготовила **Наталья Очеретяная**



# ТЕРАФЛЕКС®

## ПОСЛІДОВНЕ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ




**ПОСИЛЕНА ЗНЕБОЛЮЮЧА ДІЯ\***



**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



**Science For A Better Life**

**theraflex.com.ua**

Реклама лікарського засобу. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування. РП № UA/7749/01/01 від 29.12.2012, № UA/4142/01/01 від 04.12.2015. ТОВ «Байер» 04071, вул. Верхній Вал 4-Б. LUK-MKT.CC.02.2017.0226



І.Ю. Головач, д. мед. н., професор, клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, м. Київ

# Раціональний вибір НПЗП при больовому синдромі як важливий компонент алгоритму лікування остеоартриту

Відповідно до сучасних уявлень остеоартрит (ОА) розглядають як гетерогенну групу захворювань різної етіології, але зі схожими біологічними, морфологічними та клінічними наслідками, за яких у патологічний процес залучається не тільки суглобовий хрящ, а й усі структури суглоба.

Ключовим симптомом ОА є біль. Він негативно впливає на якість життя, призводить до зниження чи втрати працездатності, пов'язаний зі значними витратами для системи охорони здоров'я, а також значною мірою визначає віддалені результати перебігу патологічного процесу. Больовий синдром при ОА характеризується гетерогенністю та мульти-модальністю, оскільки джерелом больових відчуттів можуть бути різні навколосуглобові тканини — субхондральна кістка, оболонка, сухожилля, зв'язки, м'язи, на відміну від суглобового хряща, що не має нервових закінчень.

Наразі запропоновано велику кількість міжнародних і національних рекомендацій з лікування ОА. Найбільший інтерес становлять рекомендації Європейського товариства клінічних та економічних аспектів остеопорозу, остеоартриту та захворювань кістково-м'язової системи (The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases — ESCEO), запропоновані в 2014 році. Ці рекомендації є першим досвідом створення докладного алгоритму покрокових дій, який

дає змогу лікарям різних спеціальностей орієнтуватися в численних методах лікування ОА й обирати адекватну терапію на різних стадіях розвитку цього захворювання. У рекомендаціях ESCEO колінний суглоб фігурує як модель ОА. Згідно з рекомендаціями фармакологічне лікування необхідно модифікувати та поступово на-рошувати відповідно до вказаних кроків до досягнення задовільної клінічної відповіді. Крім загальних принципів ведення хворих на ОА (навчальні програми, зниження надлишкової ваги, програми аеробних



І.Ю. Головач

вправ), розроблений алгоритм передбачає 4 мультимодальні кроки: (1) базове лікування ОА із застосуванням насамперед симптом-модифікувальних препаратів сповільненої дії (SYSADOA), а також локальних засобів; (2) розширений фармакологічний менеджмент пацієнтів зі стійкою симптоматикою, основою якого є раціональне застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), а також внутрішньосуглобові маніпуляції; (3) застосування опіоїдів короткої дії та антидепресантів при стійкому больовому синдромі; (4) хірургічне лікування.

Центральну роль у фармакологічному лікуванні при ОА традиційно відводять пероральним НПЗП. Лікування із застосуванням пероральних НПЗП можна проводити на ранній стадії для купірування болю протягом дуже коротких циклів. Фактично пероральні неселективні чи ЦОГ-2-селективні НПЗП забезпечують істотніше полегшення симптомів, аніж парацетамол, при цьому виразність ефекту щодо болю становить 0,29 (0,22-0,35), що вдвічі більше за відповідний показник парацетамолу. Водночас і самі пацієнти віддають більшу перевагу застосуванню НПЗП порівняно з парацетамолом. Отже, НПЗП можуть бути корисними у пацієнтів із сильнішим болем, особливо якщо SYSADOA не забезпечили достатнього контролю симптомів на першому кроці. Застосування НПЗП постає другим кроком алгоритму лікування пацієнтів із ОА колінних суглобів — розширений фармакологічний менеджмент у пацієнтів зі стійкою симптоматикою.

Вибір лікарського засобу серед доступних НПЗП продикутовано насамперед профілем безпеки з урахуванням різних факторів ризику, супутніх захворювань пацієнта й медичних умов. Із цих позицій постає питання індивідуальної оцінки ризику розвитку побічних ефектів у пацієнтів, котрим призначають НПЗП, а також вибір препарату з найменшим індексом кардіо-, гастро- та нефротоксичності.

Традиційно вважають, що прийом неселективних НПЗП асоціюється з більшим ризиком шлунково-кишкових ускладнень і розвитком НПЗП-гастропатії, а застосування селективних ЦОГ-2-інгібіторів — із підвищеним ризиком серцево-судинних подій. Нещодавно отримані дані дають змогу припустити, що коксиби також істотно підвищують ризик розвитку ускладнень у верхньому відділі шлунково-кишкового тракту (ШКТ) порівняно з плацебо, хоч і з нижчою частотою, ніж неселективні НПЗП.

Зв'язок НПЗП із підвищеним серцево-судинним ризиком є складним питанням: окрім прямого впливу на дисбаланс проста-ноїдів, може існувати й непрямий вплив, пов'язаний із підвищенням артеріального тиску (АТ), застійною серцевою недостатністю та нирковою дисфункцією,

| Таблиця 1. Результати рандомізованих подвійних сліпих досліджень, у яких оцінювали АМГ порівняно з іншими НПЗП щодо переносимості згідно з ендоскопічними даними                                                  |                     |                           |                |                                                      |                |                                                            |                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------|----------------|------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------|----------------|
| Автор                                                                                                                                                                                                             | Препарат порівняння | Добова доза, мг           |                | Тяжкі пошкодження шлунка, кількість пацієнтів/усього |                | Легкі/тяжкі пошкодження шлунка, кількість пацієнтів/усього |                |
|                                                                                                                                                                                                                   |                     | АМГ                       | Інший препарат | АМГ                                                  | Інший препарат | АМГ                                                        | Інший препарат |
| Ghirardini et al.                                                                                                                                                                                                 | Індометацин         | 1200 (30 днів)            | 100 (30 днів)  | 0/6                                                  | 4/6            | 2/6                                                        | 6/6            |
| Lingetti et al.                                                                                                                                                                                                   | Толметин            | 1200 (90 днів)            | 1200 (90 днів) | 0/15                                                 | 7/15           | 3/15                                                       | 7/15           |
| Tavella, Ursini                                                                                                                                                                                                   | Диклофенак          | 1200, потім 600 (21 день) | 150 (21 день)  | 0/25                                                 | 9/25           | 0/25                                                       | 9/25           |
| Усього                                                                                                                                                                                                            |                     |                           |                | 0/46                                                 | 20/46          | 5/46                                                       | 22/46          |
| Примітка. Загальне відношення шансів при тяжких ушкодженнях: 0,3 (95% довірчий інтервал від 0,1 до 0,7). Загальне відношення шансів при легких і тяжких пошкодженнях: 0,1 (95% довірчий інтервал від 0,1 до 0,4). |                     |                           |                |                                                      |                |                                                            |                |

| Таблиця 2. Потенційні ускладнення при застосуванні АМГ і неселективних НПЗП |                                                                  |                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                             | АМГ                                                              | Неселективні НПЗП                                                                                                                                       |
| Шлунок                                                                      |                                                                  |                                                                                                                                                         |
| Незмінена слизова оболонка шлунка                                           | Без пошкоджень                                                   | Пошкодження слизової оболонки з розвитком типової картини НПЗП-гастропатії                                                                              |
| Ушкоджена слизова оболонка шлунка                                           | Без пошкоджень                                                   | Посилення пошкоджувальної дії, високий ризик перфорацій і кровотеч; відносно протипоказання до застосування                                             |
| Загоєння виразки                                                            | Прискорення темпів                                               | Сповільнення темпів                                                                                                                                     |
| Супутній прийом низьких доз АСК                                             | Захисна дія                                                      | Посилення гастротоксичності                                                                                                                             |
| Серцево-судинна система                                                     |                                                                  |                                                                                                                                                         |
| АТ                                                                          | Не впливає та не потребує корекції антигіпертензивних препаратів | Підвищує, потребує корекції дози антигіпертензивних препаратів. Неконтрольоване підвищення АТ — одна з найчастіших причин відміни препаратів            |
| Ішемічні пошкодження                                                        | Не спричиняє, виявляє захисну дію                                | Найкращий профіль кардіобезпеки властивий молекулі напроксену; інші неселективні НПЗП у разі підвищеного серцево-судинного ризику застосовують обмежено |
| Синтез простагліну                                                          | Не впливає                                                       | Не впливає                                                                                                                                              |
| Нирки                                                                       |                                                                  |                                                                                                                                                         |
| Нирковий кровоток                                                           | Не впливає                                                       | Сповільнює                                                                                                                                              |
| Реабсорбція натрію                                                          | Не впливає                                                       | Сповільнює                                                                                                                                              |
| Швидкість клубочкової фільтрації                                            | Не впливає                                                       | Сповільнює                                                                                                                                              |
| Тромбоцити                                                                  |                                                                  |                                                                                                                                                         |
| Агрегація                                                                   | Пригнічує                                                        | Пригнічує                                                                                                                                               |
| Реакції ідіосинкразії                                                       | Відсутні                                                         | Наявні                                                                                                                                                  |
| Суглобовий хрящ                                                             |                                                                  |                                                                                                                                                         |
| Метаболізм                                                                  | Позитивний вплив                                                 | Залежно від молекули можуть виявляти хондропротекторний, хондронейтральний чи хондроагресивний ефекти                                                   |
| Регенерація                                                                 | Позитивний вплив, підвищення регенераторної здатності            | Залежно від молекули можуть сповільнювати регенерацію суглобового хряща                                                                                 |

Продовження на стор. 54.



Перший\* неселективний НПЗП з гастропротекцією для тривалої терапії остеоартриту і ревматоїдного артриту

# НАЙЗИЛАТ

АМТОЛМЕТИН ГУАЦИЛ 600 МГ



РС№ UA/12159/01/01 від 11.05.12 № 345

DR. REDDY'S

Амтолметин гуацил

**НАЙЗИЛАТ**

**600 мг**

10 таблеток, вкритих плівковою оболонкою

*Суглоби без болю,  
шлунок у спокої*

Витяг з інструкції до медичного застосування

**Склад:**

діюча речовина: 1 таблетка містить амтолметину гуацилу 600 мг;

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

**Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні лікарські засоби.  
Код АТС М01А.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Больовий та запальний синдром при захворюваннях опорно-рухового апарату: при остеоартриті, ревматоїдному артриті; при посттравматичному болю.

**Протипоказання.**

гіперчутливість до амтолметину, його метаболітів та/або до будь-якого зі складових препарату, а також пацієнтам, у яких інші нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) провокували алергічні реакції та ін.

**Побічні реакції.**

З боку травної системи: завдяки гастропротекторним властивостям амтолметину гуацилу застосування препарату забезпечує мінімальний ризик проявів побічних реакцій у шлунково-кишковому тракті; рідко поширені – нудота, блювання, діарея, диспепсія та ін.

**Передозування.**

Невідомі випадки передозування амтолметину, як і метод лікування в таких випадках. Спеціального антидоту не встановлено. У випадку передозування слід промити шлунок та провести симптоматичне лікування.

**Застосування у період вагітності або годування груддю.**

Безпека застосування амтолметину вагітним не вивчалась, тому протипоказано застосування препарату у період вагітності. Невідомо, чи екскреуються метаболіти амтолметину гуацилу в грудне молоко, тому протипоказано застосовувати препарат жінкам у період годування груддю.

**Діти.** Протипоказано.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей, сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С

**Упаковка.** По 10 таблеток у блистері. По 1 блистеру в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

\*За даними системи аптечного аудиту "Фармстандарт", що є аналітичним продуктом ВАТ "Проксима рисерч" від 11 травня 2012 – серпень 2013 р. у сегменті АТС М01А.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою:

ТОВ «Др.Редді'с Лабораторізі», Столичне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +380444923173

Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтеся з повною інформацією про лікарський засіб в інструкції з медичного застосування.



# Рациональний вибір НПЗП при больовому синдромі як важливий компонент алгоритму лікування остеоартриту

Продовження. Початок на стор. 52.

що властиво всім НПЗП, і про цей факт лікарям завжди необхідно пам'ятати. Надмірний абсолютний ризик у будь-якому разі є вищим у пацієнтів із високим вихідним ризиком розвитку серйозних кардіоваскулярних подій, які отримують коксиди. У зв'язку з цим рекомендовано відмовитися від застосування коксидів у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком.

Підбір ЦОГ-2-селективного чи неселективного НПЗП і супутньої протективної терапії (інгібітор протонної помпи — ІПП, ацетилсаліцилова кислота — АСК) відображено в рекомендаціях Європейської мультидисциплінарної групи експертів (2011) щодо зваженого застосування НПЗП при ревматичних захворюваннях. Ці рекомендації передбачають кількісну градацію шлунково-кишкового та серцево-судинного ризиків і, відповідно, виокремлення 6 категорій хворих. Серцево-судинний ризик пропонують кількісно оцінювати за шкалою HeartScore Європейської асоціації кардіологів, а шлунково-кишковий — залежно від кількості супутніх факторів ризику.

Наявні стратегії органопroteкції, передусім гастропротекції (додатковий прийом ІПП, мізопростолу, застосування селективних інгібіторів ЦОГ-2) та кардіопротекції (застосування АСК), цілком не розв'язують проблему безпеки тривалого застосування НПЗП. Тож триває постійний пошук нових властивостей цих препаратів і створення НПЗП з унікальними органопroteктивними ефектами.

Одним із новітніх альтернативних підходів з метою підвищення безпеки НПЗП є застосування NO-асоційованих НПЗП. Вони являють собою новий клас сполук, які є похідними від звичайних НПЗП, що були змінені шляхом додавання до них молекули оксиду азоту — NO. Так у класифікації НПЗП з'явився термін CINODs (COX-inhibiting nitric oxide donors), який поєднує хімічні сполуки, що є донаторами NO, зі здатними пригнічувати ЦОГ. Цей новий клас НПЗП забезпечує більшу безпеку щодо розвитку ушкоджень ШКТ, ніж наявні НПЗП. Добре відомо, що молекули NO здатні блокувати чи компенсувати зниження кровотоку, а також блокувати адгезію нейтрофілів до ендотелію судин, тобто небажані шлунково-кишкові ефекти НПЗП. Дослідженнями in vitro та клінічними випробуваннями підтверджено, що використання CINODs відкриває перспективи застосування НПЗП зі значно поліпшеним профілем безпеки.

Амтолметин гуацил (АМГ) є одним із новітніх NO-асоційованих з'єднань. Він синтезований за допомогою комбінованої методики хімічного синтезу в результаті відновлення толметину амінокислотою (гліцином) і гваяколом. АМГ (Найзилат) має відразу декілька механізмів, що забезпечують його виразні гастропротективні властивості, пов'язані насамперед із пригніченням активності інгібіторів індукцйбельної NO-синтази (iNOS), що призводить до істотного підвищення концентрації NO в слизовій оболонці ШКТ. Принциповою відмінністю АМГ від CINODs, що є донаторами NO-груп, які вивільнюють NO в системну циркуляцію, є унікальна властивість препарату збільшувати продукцію NO переважно в слизовій оболонці шлунка, тобто локально. В експериментальних роботах продемонстровано багаторазове наростання активності iNOS у слизовій оболонці лабораторних тварин, які отримували АМГ; ані плацебо, ані толметин такого впливу не чинили. Згідно з результатами експериментальних робіт АМГ гальмує біосинтез простагландинів, проте одночасно здійснює прямий захисний вплив на стінку шлунка за рахунок стимуляції вивільнення шлунково-кишкових пептидів: АМГ стимулює рецептори капсаїцину, посилює синтез кальцитонін-ген-зв'язаного пептиду, пригнічує перекисне окислення ліпідів, що приводить до зменшення секреції соляної кислоти й прискорення репарації епітеліоцитів. Активация рецепторів капсаїцину відбувається за прямого контакту молекул цієї лікарської речовини зі слизовою оболонкою шлунка, і максимальні прояви цього ефекту спостерігають при прийомі препарату натще.

У клінічних дослідженнях продемонстровано, що протизапальний, знеболювальний і жарознижувальний ефекти АМГ зіставні з такими ефектами неселективних НПЗП. Результати систематичного огляду літератури (метааналіз опублікованих і неопублікованих рандомізованих клінічних досліджень при лікуванні ОА, ревматоїдного артрити й патогенетично пов'язаних із ними захворювань) стосовно переносимості АМГ порівняно з іншими НПЗП показали, що частота випадків із небажаними реакціями й раннім припиненням лікування значно нижче у пацієнтів, які приймали АМГ, аніж інші НПЗП. У таблиці 1 представлено результати порівняльних досліджень щодо гастроінтестинальної переносимості препаратів.

На додаток можна зазначити, що для АМГ продемонстровано гастропротективні властивості щодо шкідливої дії

інших НПЗП. Так, порівняно з плацебо на тлі введення АМГ у лабораторних тварин було виявлено достовірне дозозалежне зменшення інтенсивності ульceraції, спричиненої прийомом індометацину.

Відомо, що кардіоваскулярні катастрофи зумовлені впливом НПЗП на баланс синтезу тромбоксану  $A_2$  (ЦОГ-1-залежний процес) — індуктора адгезії й агрегації тромбоцитів, а також на синтез антитромботичного та вазодилатуючого простагліну (ЦОГ-2-залежний процес) у бік тромбоутворення. Дестабілізація АТ пов'язана з впливом НПЗП на простагландинові механізми контролю артеріальної гіпертензії (АГ). Окрім того, є дані, що ризик розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи підвищується в разі використання високих терапевтичних доз НПЗП упродовж тривалого часу. За наявності високого ризику серцево-судинних ускладнень НПЗП слід застосовувати в комбінації з препаратами, які знижують ризик тромбозів (найчастіше з АСК у низьких дозах). Проте сумісне призначення НПЗП із АСК підвищує ризик гастроінтестинальних катастроф, що потребує застосування гастропротективної терапії, найчастіше ІПП. Однак у разі поліморбідності й необхідності застосовувати велику кількість препаратів пацієнти не завжди приймають ІПП або АСК, що, відповідно, збільшує ризик ускладнень терапії НПЗП.

Тож застосування NO-асоційованих НПЗП, що мають доведені гастро- та кардіопротективні ефекти, є перспективним. Серед препаратів із безпечним кардіоваскулярним профілем слід розглянути АМГ.

На відміну від ЦОГ-2-селективних НПЗП, АМГ має антитромбоцитарну активність in vitro та ex vivo, зіставну з дією АСК. Завдяки цьому фармакологічному ефекту АМГ є більш відповідним, аніж селективний інгібітор ЦОГ-2, для пацієнтів з одним або більше кардіоваскулярним фактором ризику. Тим паче використання АМГ не потребує додаткового прийому АСК. Водночас надзвичайно цікавими є результати відкритого проспективного 12-тижневого дослідження КОРОНА (ефективність і кардіоваскулярна безпека при застосуванні амтолметингу у пацієнтів з хронічною болью в нижній частині спини і контролюваною артеріальною гіпертензією), проведеного з метою оцінювання не лише ефективності, а й кардіоваскулярної безпеки АМГ. Встановлено, що АМГ у максимальній дозовій дозі зменшує біль у спині й інші показники активності анкілозивного спондиліту. Зниження максимальної добової дози АМГ до мінімальної підтримувальної

асоціюється зі збереженням досягнутого знеболювального й протизапального ефектів у цих пацієнтів. Водночас при застосуванні АМГ упродовж 12 тиж значущих серцево-судинних подій не зареєстровано. Використання АМГ у хворих на анкілозивний спондиліт із підвищеним ризиком серцево-судинних подій (підвищений індекс маси тіла, обтяжена спадковість за АГ та ішемічною хворобою серця, куріння) призводило до підвищення АТ в окремих хворих, що потребувало корекції АГ, але не скасування прийому НПЗП. У хворих на анкілозивний спондиліт із контрольованою АГ застосування АМГ асоціювалося зі зниженням систолічного АТ. Інші проведені дослідження також відзначили кардіоваскулярну безпеку АМГ та відсутність підвищення АТ порівняно з диклофенаком і рофекоксидом.

Порівняння потенційних небажаних ефектів при застосуванні АМГ і селективних інгібіторів ЦОГ-2 продемонструвало суттєві переваги NO-асоційованих НПЗП. Так, АМГ має потужний гастропротекторний механізм, що перевищує гастропротекторні ефекти коксидів, а також, на відміну від них, сприяє загоєнню виразкових дефектів. Що стосується нефропротективної дії, то АМГ не впливає на нирковий кровоток і реабсорбцію натрію, а селективні ЦОГ-2-інгібітори пригнічують ці процеси. Кардіопротективний ефект АМГ докладно описаний вище й також має суттєві переваги над коксидами. У цьому аспекті слід іще раз підкреслити власний антитромбоцитарний ефект АМГ, що дає змогу застосовувати його без супутнього прийому АСК. У разі призначення АМГ знижується ризик розвитку тромбоемболій. Окрім того, для АМГ не описано реакцій ідіосинкразії, що доволі часто трапляються при використанні неселективних і селективних НПЗП. У таблиці 2 представлено сумарні порівняльні дані щодо потенційних небажаних ефектів АМГ та неселективних НПЗП.

Отже, наявні стратегії органопroteкції (насамперед гастропротекції) не розв'язують повністю проблему безпеки тривалого застосування НПЗП. Подвійний унікальний механізм захисту шлунка й добра переносимість АМГ при тривалих курсах терапії, що приводять до зниження витрат на лікування, вирізняють цей препарат зі списку подібних. Добра кардіоваскулярна переносимість препарату розширює межі його використання. З огляду на гастропротекторні властивості АМГ, а також його кардіоваскулярну безпеку, цей препарат слід розглядати як вдалу альтернативу традиційним НПЗП для довготривалого лікування ОА, особливо в пацієнтів із підвищеними гастроінтестинальними і кардіоваскулярними ризиками. Можливу тактику застосування АМГ у цієї когорти пацієнтів представлено в таблиці 3.

АМГ постає ефективним неселективним НПЗП, що позбавлений небажаних реакцій селективних інгібіторів ЦОГ-2, таких як кардіо- та нефротоксичність, і має кращу гастроінтестинальну переносимість, аніж інші неселективні НПЗП, унаслідок додаткового ефекту у вигляді стимуляції вивільнення ендогенного NO. Тож, зважаючи на гастропротекторні властивості АМГ, а також його кардіоваскулярну, ренальну безпеку й позитивний вплив на метаболізм хряща, препарат слід розглядати як вдалу альтернативу традиційним НПЗП для довготривалого лікування захворювань опорно-рухового апарату, особливо в пацієнтів із супутнім ураженням серцево-судинної системи, нирок і печінки.

Список літератури знаходиться в редакції.

Таблиця 3. Можлива тактика застосування АМГ з огляду на гастроінтестинальні та кардіоваскулярні ризики у пацієнтів із хронічним больовим синдромом

| Кардіоваскулярний ризик | Гастроінтестинальний ризик |                                                                               |                                                                               |                                                                                     |
|-------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|                         |                            | Помірний                                                                      | Високий                                                                       | Максимальний                                                                        |
|                         | Помірний                   | АМГ                                                                           | АМГ                                                                           | АМГ                                                                                 |
|                         | Високий                    | АМГ + моніторингування АТ                                                     | АМГ + моніторингування АТ                                                     | АМГ + моніторингування АТ + ІПП                                                     |
|                         | Максимальний               | АМГ + моніторингування АТ + посилення антигіпертензивної терапії (за потреби) | АМГ + моніторингування АТ + посилення антигіпертензивної терапії (за потреби) | АМГ + моніторингування АТ + посилення антигіпертензивної терапії (за потреби) + ІПП |



# Влияние L-карнитина на липидный профиль пациентов с ИБС

**В организме человека карнитин выполняет роль регулятора метаболизма липидов, облегчая перенос жирных кислот с длинной цепью из цитозоля клетки на внутреннюю мембрану митохондрий, где они вовлекаются в процесс  $\beta$ -окисления и становятся источником для синтеза аденозинтрифосфата — АТФ (J.L. Flanagan et al., 2010). Биологическая активность установлена только для левовращающего изомера — L-карнитина. Недавние исследования подтвердили, что L-карнитин также является антиоксидантом, обладая способностью нейтрализовать свободные кислородные радикалы (J. Kolodziejczyk et al., 2011; G.S. Ribas et al., 2014). Кроме того, L-карнитин проявляет противовоспалительные свойства, снижая активность воспалительных цитокинов (V. Savica et al., 2005; M. Duranay et al., 2006; A. Shakeri et al., 2009).**

L-карнитин как митохондриальный транспорт жирных кислот ограничивает их доступность для синтеза липопротеинов крови. В многочисленных клинических исследованиях изучены липидоснижающие эффекты L-карнитина у пациентов с заболеваниями почек, сахарным диабетом и гиперлипидемией. Naini и соавт. назначали L-карнитин перорально в дозе 750 мг/сут в течение 8 нед или 1000 мг/сут в течение 16 нед пациентам с хронической почечной недостаточностью, зависимым от гемодиализа. Доза 750 мг/сут ассоциировалась с достоверным снижением уровней общего холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), в то время как более высокая доза дополнительно к снижению атерогенных фракций липидов крови увеличивала содержание антиатерогенного холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (A.E. Naini et al., 2012).

Поскольку ишемическая болезнь сердца (ИБС) ассоциируется с окислительным стрессом, воспалением и гиперлипидемией, применение L-карнитина в комплексной терапии пациентов с данным заболеванием представляется патогенетически обоснованным. В исследовании B.J. Lee и соавт. (2014) прием L-карнитина в дозе 1000 мг/сут ассоциировался с достоверным повышением антиоксидантной емкости плазмы крови у пациентов с ИБС. Уровень L-карнитина в плазме положительно и достоверно коррелировал с активностью антиокислительных ферментов и отрицательно — с активностью воспаления. Эта же группа ученых из Тайваня недавно опубликовала результаты исследования по оценке влияния L-карнитина на липидный профиль у пациентов с ИБС.

## Материал и методы

В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование включали больных стабильной ИБС с диагнозом, подтвержденным катетеризацией сердца или во время чрескожных коронарных вмешательств. Не включали пациентов с сахарным диабетом, заболеваниями печени и почек, получавших высокие дозы статинов (аторвастатин или розувастатин 30–40 мг/сут), а также витаминные добавки. Всего включили 47 пациентов, которых распределили в две группы: для приема L-карнитина (1000 мг/сут, n=23) или плацебо (n=24) в течение 12 нед. Группы были хорошо сбалансированы по исходным характеристикам пациентов, включая показатели артериального давления, массу тела и среднюю калорийность рациона питания.

Особенностью данного исследования стали повторные измерения содержания эндогенного L-карнитина в плазме крови посредством метода иммуноферментного анализа (ELISA). То есть способность принятых доз повышать уровень эндогенного карнитина контролировалась прямым методом.

Состояние естественной антиоксидантной защиты организма оценивали по активности фермента супероксиддисмутазы (СОД). Липидный спектр крови оценивали с помощью стандартного метода на автоматическом биохимическом гемомоанализаторе.

## Результаты

39 участников завершили участие в исследовании (19 — группы плацебо и 20 — группы L-карнитина), и их данные были включены

в финальный анализ. 8 пациентов выбыли по причине утраты связи в ходе наблюдения.

Измерения содержания L-карнитина в плазме крови подтвердили, что прием препарата L-карнитина в течение 12 нед привел к достоверному увеличению уровня этого вещества по сравнению с исходными показателями (с  $33,6 \pm 13,6$  до  $40,0 \pm 12,0$  мкмоль/л;  $p=0,04$ ) и с финальными показателями группы плацебо ( $35,2 \pm 12,0$  мкмоль/л;  $p=0,02$ ).

За 12 нед в группе L-карнитина активность СОД достоверно выросла по сравнению с исходной (с  $14,8 \pm 2,9$  до  $20,7 \pm 4,2$  Ед/мг белка;  $p<0,01$ ) и также была достоверно выше, чем в группе плацебо ( $13,1 \pm 2,9$  Ед/мг белка;  $p<0,01$ ).

По результатам 12 нед терапии у пациентов группы L-карнитина в сравнении с группой плацебо отмечено достоверное увеличение концентрации антиатерогенного холестерина ЛПВП ( $1,34 \pm 0,42$  против  $1,16 \pm 0,24$  ммоль/л соответственно;  $p=0,03$ ), а также аполипопротеина А1 — Апо-А1 ( $1,24 \pm 0,18$  против  $1,12 \pm 0,13$  г/л;  $p=0,02$ ).

После курсового приема L-карнитина несколько снизился, хотя и не достоверно, уровень триглицеридов (с  $1,40 \pm 0,74$  до  $1,35 \pm 0,62$  ммоль/л;  $p=0,06$ ). Без существенных изменений остались показатели общего холестерина, холестерина ЛПНП и аполипопротеина В (Апо-В).

Корреляционный анализ подтвердил достоверную взаимосвязь между приемом L-карнитина и наблюдавшимся улучшением липидного профиля пациентов. Уровень L-карнитина в плазме крови отрицательно коррелировал с уровнем триглицеридов ( $\beta=-0,14$ ;  $p=0,01$ ), а также, хотя и без статистической достоверности, с содержанием Апо-В ( $\beta=-0,02$ ;  $p=0,08$ ). Положительные корреляционные связи установлены с уровнем холестерина ЛПВП ( $\beta=0,07$ ;  $p=0,07$ ) и Апо-А1 ( $\beta=0,01$ ;  $p=0,09$ ).

Повышение активности СОД на фоне приема L-карнитина достоверно коррелировало с положительными изменениями показателей липидограммы — общего холестерина ( $r=-0,41$ ;  $p<0,01$ ), холестерина ЛПНП ( $r=-0,45$ ;  $p<0,01$ ) и Апо-В ( $r=-0,32$ ;  $p<0,01$ ).

## Обсуждение и выводы

Гиперлипидемия является патофизиологической основой прогрессирования атеросклероза и развития ИБС. В данном исследовании прием L-карнитина в дозе 1000 мг/сут трехмесячным курсом привел к некоторому улучшению липидного спектра крови у пациентов со стабильным течением ИБС. В исходном состоянии уровни L-карнитина и уровни липидов не коррелировали между собой, как и активность СОД и уровни липидов. Но после курса терапии L-карнитином подтвердилась отрицательная корреляционная связь между активностью СОД и содержанием атерогенных фракций липидов крови, из чего авторы сделали вывод, что липидные эффекты L-карнитина могут быть обусловлены его антиоксидантными свойствами.

Уровень триглицеридов снизился после приема L-карнитина, но изменения не достигли уровня статистической достоверности. Это можно объяснить тем, что количество пациентов с гиперлипидемией, установленной по лабораторным критериям (соотношение общего холестерина к холестерину ЛПНП  $\geq 5,0$ ; уровень триглицеридов  $\geq 1,7$  ммоль/л; холестерин ЛПНП  $\geq 3,4$  ммоль/л) было очень

ограниченным: 13 — в группе плацебо и 8 — в группе L-карнитина.

Апо-В и Апо-А1 являются основными белками в составе липопротеинов низкой и высокой плотности соответственно. В данном исследовании на фоне приема L-карнитина наблюдалось достоверное повышение уровня Апо-А1 и холестерина ЛПВП. Уровень L-карнитина отрицательно коррелировал с содержанием Апо-В, хотя существенных изменений ЛПНП, а также общего холестерина не произошло. Примечательно, что ранее в похожем исследовании (M. Malaguagnera et al., 2009) на фоне приема вдвое большей дозы L-карнитина (2000 мг/сут) в течение 3 мес наблюдалось достоверное снижение всех атерогенных липидных фракций крови, включая уровни общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП и Апо-В. С учетом этих данных B.J. Lee и соавт. пришли к заключению, что когда заболевание коронарных артерий уже развилось (то есть у пациентов с диагнозом ИБС) липидоснижающий эффект L-карнитина в дозе 1000 мг/сут может быть недостаточным. В рамках липидоснижающей стратегии лечения ИБС, по-видимому, следует рассматривать дозы L-карнитина  $>1000$  мг/сут. Об этом свидетельствуют и результаты исследования F. Brescia и соавт. (2002), в котором комбинированная терапия симvastатином

(20 мг/сут) и L-карнитином (2000 мг/сут) обеспечивала более выраженное снижение атерогенных липидов крови в течение 2 мес по сравнению с монотерапией симvastатином.

С другой стороны, поскольку окислительный стресс и воспаление являются ранними факторами в эволюции гиперлипидемии и атеросклероза, логично предположить, что препараты с антиоксидантными свойствами, такие как L-карнитин, могут быть эффективными в профилактике развития ИБС. В дальнейших исследованиях предстоит определить оптимальные дозы L-карнитина для достижения устойчивого липидоснижающего эффекта у пациентов с дислипидемиями и ИБС. Также необходимо более прицельно изучить влияние L-карнитина на окислительные процессы в митохондриях и активность ферментов липидного синтеза, например ГМГ-КоА-редуктазы (точка приложения статинов), чтобы понять, является ли липидоснижающий эффект результатом усиления окисления жирных кислот или он обусловлен другими свойствами L-карнитина.

В заключение следует отметить, что, несмотря на некоторые ограничения, присущие небольшой выборке пациентов, исследование B.J. Lee и соавт. впервые подтвердило положительное влияние L-карнитина в дозе 1000 мг/сут на липидный спектр крови при стабильной ИБС, а также выявило корреляционные связи между повышением уровня эндогенного L-карнитина, улучшением липидного профиля и усилением антиоксидантной защиты.

Источник: *Lipids in Health and Disease*, 2016; 15: 107.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

3

## Регулятор метаболічних процесів\*



## L-carnitine

**L-карнітин покращує усі види метаболізму та має ліпідоснижуючі властивості:**

- достовірно знижує рівні загального холестерину, тригліцеридів та ліпопротеїдів низької щільності
- підвищує рівні ліпопротеїдів високої щільності<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Naini AE, Sadeghi M, Mortazavi M, Moghadas M, Harandi AA. Oral carnitine supplementation for dyslipidemia in chronic hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012;23:484-8



**WORLD MEDICINE**  
Pharmaceutical Company

tel.: (044) 495 25 30 / e-mail: info@worldmedicine.ua

www.worldmedicine.ua

\* **МЕТАКАРТИН.** Склад: діюча речовина: levocarnitine; 1 ампула (5 мл) розчину для ін'єкцій містить левокарнітину 1 г; 1 мл розчину для ін'єкцій містить левокарнітину 200 мг. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Показання.** Первинна та вторинна карнітинова недостатність у дорослих і дітей, у т. ч. новонароджених та немовлят. Вторинна карнітинова недостатність у пацієнтів, яким проводиться гемодіаліз. **Протипоказання.** Гіперчутливість до компонентів препарату. **Особливості застосування.** Левокарнітин покращує засвоєння глюкози, тому застосування Метакартину пацієнтам із цукровим діабетом, що отримують лікування цукрознижувальними препаратами, може призвести до гіпоглікемії. **Побічні реакції.** Помірні шлунково-кишкові розлади спостерігалися при тривалому прийомі перорального левокарнітину, включаючи швидкоплинну нудоту та блювання, біль у животі та діарею. Зниження дози часто зменшує або усуває шлунково-кишкові симптоми. Необхідно ретельно контролювати переносимість протягом першого тижня прийому та після будь-якого збільшення доз. Внутрішньовенне застосування Метакартину зазвичай переноситься добре. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Мефар Ілан Сан. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** УОРИД МЕДИЦИН ІПАЧ САН. БЕ ТДЖ. А.Ш., Туреччина. **ЗАТВЕРДЖЕНО** Наказ МОЗ України №1225 від 10.11.2016 р. РПН/УА/15530/01/01.

Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



# Кетонал®

Кетопрофен

# Диклак®

Диклофенак натрію

## НА ЗАХИСТІ ПАЦІЄНТА ВІД БОЛЮ ТА ЗАПАЛЕННЯ

- Швидка дія<sup>1, 2, 4</sup>
- Добовий контроль при одноразовому прийомі<sup>1, 2</sup>
- Найбільший вибір форм і дозувань для лікування ваших пацієнтів<sup>3</sup>



1. Кетонал® ДУО в лечении болевого синдрома. Данилов Ал.Б. "ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Неврология и Психиатрия" №1 | 2013

2. Новые возможности диклофенака с улучшенной фармакодинамикой. Яблучанский Н.И., Лысенко Н.В. Medicus Amicus N1 - 2, 2008

3. Інформація подана на підставі аналізу реєстра лікарських засобів [www.driz.kiev.ua](http://www.driz.kiev.ua) станом на листопад 2016 р.

4. Інструкція для медичного застосування препарату (Диклак®, розчин для ін'єкцій — після введення 75 мг диклофенаку натрію шляхом внутрішньом'язової ін'єкції абсорбція розпочинається негайно, а середня максимальна концентрація у плазмі крові, що становить приблизно 2,5 мкг/мл (8 нмоль/л), досягається приблизно за 20 хвилин. Кетонал®, розчин для ін'єкцій — середня концентрація кетопрофену в плазмі крові становить 26,4 ± 5,4 мкг/мл через 4-5 хвилин після внутрішньовенної інфузії або внутрішньом'язового введення).

Відпускаються за рецептом, крім Диклак® гель, який є безрецептурним препаратом.

Інформація для спеціалістів охорони здоров'я. Лікарські засоби мають побічні реакції. Для докладної інформації дивись інструкцію для медичного застосування препарату. 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](mailto:ua.pv@sandoz.com), [www.sandoz.ua](http://www.sandoz.ua). 3-02-АНП-РЕЦ-1214

**SANDOZ** A Novartis  
Division

Кетонал® Р.П. № UA/8325/03/02, UA/8325/01/01, UA/8325/03/01, UA/8325/02/01  
Диклак® Р.П. UA/9808/01/01, UA/1202/03/01, UA/8908/01/01, UA 9808/02/01, UA 9808/01/02



# Призначення НПЗП пацієнтам високого серцево-судинного ризику: який препарат обрати?

**У практиці терапевтів, кардіологів та інших фахівців нерідко трапляються випадки, коли пацієнт із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) і «букетом» факторів ризику (гіпертензією, дисліпідемією, курінням, обтяженим сімейним анамнезом тощо) одночасно потребує тривалої протизапальної та знеболювальної терапії, наприклад із приводу хронічної ревматичної патології.**

Який нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) обрати для лікування пацієнтів із ревматологічним захворюванням і високим серцево-судинним ризиком? Це запитання дедалі частіше постає перед лікарями в повсякденній практиці. Щоб відповісти на нього, ми звернулися до провідних фахівців у галузі кардіології та ревматології з проханням висловити власну точку зору щодо зазначеної проблеми.

Думку кардіолога щодо цієї проблеми висловила кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу атеросклерозу та хронічної ішемічної хвороби серця ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України Ганна Федорівна Лисенко.



— Щоденно у світі НПЗП приймають понад 30 млн осіб, що за чисельністю можна зіставити з дорослим населенням нашої країни. Разом із тим добре відомі побічні реакції, які виникають унаслідок застосування цих популярних лікарських засобів. Окрім уражень шлунково-кишкового тракту, серйозну увагу наразі приділяють ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, що виникають унаслідок прийому НПЗП. Систематичне вивчення їх

безпечності щодо кардіоваскулярних подій розпочали після того, як у 2004 році компанія Merck оголосила про повне вилучення з аптечного продажу та відкликання реєстрації свого препарату рофекоксиб, призначення якого асоціювалося зі збільшенням частоти розвитку інфарктів та інсультів. Через кілька місяців на вимогу Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських препаратів США (FDA) до інструкції вальдекоксибу, ще одного препарату цієї самої фармакологічної групи, додали протипоказання щодо його застосування у хворих після аортокоронарного шунтування. Подальший аналіз даних клінічних, обсерваційних, епідеміологічних досліджень підтвердив наявність певного ризику розвитку інфарктів міокарда (ІМ), інсультів, периферичних тромбозів, пов'язаних із НПЗП. Крім того, з'ясувалося, що подібні ризики притаманні не лише селективним інгібіторам циклооксигенази 2 типу — ЦОГ-2 (так званим коксибам), а й неселективним препаратам.

Результати Датського національного реєстру свідчать, що навіть короткочасне (протягом 7-14 днів) застосування більшості НПЗП асоціюється з підвищеним ризиком смерті чи повторного ІМ у пацієнтів із перенесеним інфарктом в анамнезі (Schjerning Olsen et al., 2011). За даними субаналізу дослідження INVEST, у хворих із поєднанням артеріальної гіпертензії (АГ) і стенокардії тривалий прийом НПЗП асоціювався з підвищенням на 47% частоти досягнення комбінованої кінцевої точки, котра включала смерть від будь-яких причин, нефатальний ІМ та нефатальний інсульт. Проте не все так однозначно: багато досліджень продемонстрували, що НПЗП розрізняються за впливом на серцево-судинний ризик.

Garcia-Rodriguez і співавт. (2008) продемонстрували, що за умови використання середніх терапевтичних доз ризик розвитку ускладнень залежить від фармакологічних особливостей препарату, зокрема від ступеня блокади ЦОГ-2. Singh і співавт. (2005) у дослідженні за участю 15 343 хворих із гострим порушенням коронарного кровообігу (61 372 особи становили контрольну групу) вивчали ризик розвитку ІМ для НПЗП, які застосовують найчастіше. Прийом кетопрофену асоціювався з найменшим відносним ризиком (0,88); дещо більший показник продемонстрували напроксен (1,08) та ібупрофен (1,11). Метааналіз 31 великомасштабного рандомізованого контрольованого дослідження, в яких вивчали 7 різних НПЗП, показав, що для диклофенаку ризик розвитку ІМ не перевищує такого порівняно з плацебо (1,3). Для інших НПЗП ризик був вищим за плацебо: ібупрофен — 1,61; целекоксиб — 1,35; рофекоксиб — 2,12;

луміракоксиб — 2,0 (Trelle et al., 2012). Слід відзначити, що ризик виникнення серцево-судинних подій значною мірою пов'язують із дозами лікарських засобів. Наприклад, для ібупрофену безпечною була визнана доза не більш як 1200 мг на добу.

Ще одна проблема, яка виникає за необхідності використання НПЗП у кардіологічних хворих, пов'язана з одночасним призначенням ацетилсаліцилової кислоти (АСК). Підтверджені діагнози ішемічної хвороби серця (ІХС), а тим більше ІМ, потребує обов'язкового прийому антитромбоцитарних засобів (для покращення прогнозу), серед яких АСК залишається препаратом першого вибору. Разом із тим відомо, що між деякими НПЗП і АСК існує конкурентна взаємодія, здатна впливати на терапевтичну активність останньої. Результати експериментальних робіт Т. Hohnfeld і співавт. (2013) показали, що різні НПЗП значно відрізняються за своєю здатністю взаємодіяти з АСК на рівні тромбоцитарної ЦОГ-1. Так, парацетамол, диклофенак і кетопрофен у терапевтичних концентраціях узагалі не взаємодіяли з АСК, тоді як напроксен, німесулід, ібупрофен, метамізол та низка інших препаратів знижували антиагрегантний ефект АСК. Зменшення або нівелювання антитромбоцитарної дії АСК під час прийому деяких НПЗП частково може пояснити розвиток серцево-судинних ускладнень у пацієнтів високого ризику, незважаючи на прийом АСК.

Вважається, що взаємодія з АСК не має клінічного значення у разі епізодичного застосування ібупрофену. Проте в ході популяційного дослідження Singh і співавт. (2006) з'ясувалося, що у пацієнтів, які приймали низькі дози АСК, ризик розвитку ІМ зменшувався за одночасного використання целекоксибу і мав протилежну тенденцію за умови застосування ібупрофену. За даними MacDonald і Wei (2003), на тлі регулярного прийому АСК у комбінації з ібупрофеном протягом 30 днів у хворих на ССЗ, що перебували на стаціонарному лікуванні, спостерігалось підвищення ризику загальної (на 93%) і серцево-судинної смерті (на 73%) порівняно з тими, хто приймав лише АСК. Ці дані знайшли відображення у міжнародних документах щодо безпеки НПЗП — у 2015 році FDA внесло рекомендації про обмеження одночасного прийому ібупрофену з АСК. Очевидно, що серед інгібіторів ЦОГ препаратами вибору в лікуванні пацієнтів високого серцево-судинного ризику (наприклад, з ІХС), які мають супутні ревматичні захворювання і потребують одночасного прийому АСК і НПЗП, можна вважати парацетамол, диклофенак і кетопрофен.

Серед небажаних ефектів деяких НПЗП — вплив на артеріальний тиск (АТ), і актуальність цієї проблеми зумовлена частим поєднанням АГ та ревматичних захворювань. Згідно зі статистикою у Європі близько 40% пацієнтів з АГ мають супутню патологію суглобів, тобто потребують регулярного прийому знеболювальних засобів, іноді у високих дозах. Мабуть, в Україні цей показник не менший. За рахунок простагландинових механізмів і затримки рідини НПЗП здатні провокувати підвищення АТ і зменшувати ефективність антигіпертензивних засобів, включаючи інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), діуретики, бета-адреноблокатори. Препаратами вибору у хворих на АГ, які потребують тривалої терапії НПЗП, вважають блокатори кальцієвих каналів. Позитивні результати у таких пацієнтів Polonia і співавт. (1993) отримали під час використання пролонгованої форми ніфедипіну, Johnston і співавт. (1994) — амлодипіну. Обираючи НПЗП для хворих на АГ, слід віддавати перевагу засобам, що мають найменший вплив на АТ (напроксен, целекоксиб). Крім того, важливо поінформувати пацієнта про необхідність регулярного контролю АТ і своєчасного призначення чи корекції відповідного лікування.

Для хворих із симптомною серцевою недостатністю (СН) зі зниженою фракцією викиду (<40%) НПЗП віднесені в окрему категорію засобів, які протипоказані для прийому (клас рекомендацій III, рівень доказовості В), оскільки вони суттєво погіршують перебіг захворювання, підвищують ризик дестабілізації і, відповідно, потребу в госпіталізаціях. Окрім того, ці засоби створюють передумови для розвитку резистентності до діуретичної терапії і можуть спричинити погіршення функції нирок.

У підсумку слід зазначити, що у багатьох клінічних випадках обійтися без прийому НПЗП неможливо. Разом із тим чинні міжнародні документи (EMA, FDA) з безпеки НПЗП рекомендують виважено підходити до їх призначення, ретельно оцінювати співвідношення користі та ризиків. У разі застосування НПЗП усі пацієнти похилого віку, із ССЗ, цукровим діабетом, захворюванням нирок належать до категорії підвищеного ризику тромботичних ускладнень. Особлива обережність із вибором конкретного препарату, дозування і тривалості лікування необхідна у хворих, які вже перенесли ІМ, інсульт/транзиторну ішемічну атаку, тромбоз периферичних судин, процедури з ревааскуляризації міокарда. Усі без винятку НПЗП необхідно призначати у мінімальних ефективних дозах протягом максимально короткого проміжку часу. Для препаратів диклофенаку й ібупрофену рекомендовані обмеження щодо використання високих дозувань. Ураховуючи можливість появи небажаних побічних ефектів, навіть

за умови найретельнішого підбору лікарського засобу, пацієнти, які тривалий час використовують НПЗП, потребують регулярного медичного нагляду, моніторингу рівня АТ, контролю водно-електролітного балансу і функції нирок.

Сучасні рекомендації щодо проведення знеболювальної терапії у пацієнтів із ревматичними захворюваннями, а також деякі практичні аспекти щодо одночасного призначення НПЗП і АСК висвітлює головний науковий співробітник відділу некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, доктор медичних наук, професор Олег Петрович Борткевич.



— Розробка новітніх лікарських засобів у ревматології дала змогу значно зменшити частоту використання НПЗП у пацієнтів із запальними артропатіями, системними захворюваннями сполучної тканини та іншими аутоімунними захворюваннями. Однак, незважаючи на розвиток нових синтетичних і біологічних хворобомодифікуючих препаратів, неселективні та селективні інгібітори ЦОГ-2 відіграють важливу роль у лікуванні запальних і дегенеративних ревматичних хвороб. Терапія НПЗП — невід'ємний аспект лікування пацієнтів з остеоартрозом. Ці хворі, з одного боку, змушені часто повторювати курси прийому НПЗП, з другого — часто мають супутні захворювання, які потребують ретельного вибору препарату.

Відповідно до різних міжнародних рекомендацій із лікування остеоартрозу препаратом першої лінії є парацетамол, у разі його неефективності рекомендовано призначати пероральні форми НПЗП. Наприклад, згідно з рекомендаціями Європейської антивревматичної ліги (EULAR) парацетамол слід використовувати як початкову терапію. НПЗП у локальній формі є ефективними й безпечними, і їх також можна призначати на початковому етапі лікування у вигляді монотерапії або в комбінації з парацетамолом у пацієнтів із гонартрозом. У пацієнтів із дегенеративними ураженнями суглобів — остеоартрозом — ефективність локальних засобів зіставна з пероральними НПЗП, при цьому спостерігається значно вищий профіль безпечності. Пероральні НПЗП необхідно застосовувати у разі відсутності ефекту парацетамолу у хворих без вираженої коморбідності. У рекомендаціях Американської колегії ревматологів (ACR) зазначено, що парацетамол за наявності показань необхідно застосовувати як початкову терапію з максимальною дозою 3 г на добу. Однак парацетамол характеризується лише анальгетичним і антипіретичним (без протизапального) ефектами, тому в ревматології його традиційно класифікують як анагетик. Необхідно також урахувувати невелику широту терапевтичної дії парацетамолу й потенційні побічні ефекти — підвищення АТ, нефро- та гепатотоксичність тощо. В рекомендаціях Міжнародного товариства з вивчення остеоартрозу йдеться про те, що парацетамол можна призначати пацієнтам без значущих коморбідностей, дозування та тривалість лікування препаратом мають бути обмежені. Отже, перед призначенням НПЗП слід ретельно оцінити серцево-судинні та інші фактори ризику пацієнта. Слід віддавати перевагу НПЗП із коротким періодом напіввиведення, уникати ретардних форм, намагатися насамперед використовувати локальні форми НПЗП. Проте без пероральних форм НПЗП у багатьох випадках важко обійтися.

Одночасне призначення в клінічній практиці АСК та неселективних НПЗП у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком — надзвичайно важливе питання. АСК незворотно блокує молекули ЦОГ-1-тромбоцитів, тож навіть у разі зниження концентрації препарату в сироватці антитромботичний ефект зберігається.

На відміну від АСК під час прийому неселективних НПЗП, зокрема ібупрофену, ЦОГ-1 блокується зворотно, тому ефект на агрегацію тромбоцитів залежить від концентрації препарату в крові та втрачається в середньому через 24-48 год. Якщо пацієнт приймає АСК і НПЗП (наприклад, ібупрофен) одночасно, частина молекул ЦОГ-1 блокується зворотно. Через деякий час блокада ЦОГ-1 препаратами НПЗП нівелюється, а разом із цим і антитромбоцитарний ефект, оскільки для кардіопротекції мають бути заблоковані понад 95% молекул ЦОГ-1-тромбоцитів. На підставі цієї властивості лікарських засобів у повсякденній лікарській діяльності рекомендовано призначати прийом АСК перед НПЗП (принаймні за 2 год) або через деякий час після прийому НПЗП, залежно від періоду напіввиведення НПЗП (наприклад, через 8-10 год).

Отже, ризики, пов'язані із застосуванням НПЗП, не завжди є обґрунтованими для відмови від призначення цих препаратів. Поки що ми не маємо альтернативи НПЗП, які ефективно зменшують біль і запалення, дають пацієнтам змогу не втрачати рухливість і переходити до нового етапу лікування, зберігаючи задовільну якість життя. В Україні впродовж багатьох років золотим стандартом терапії остеоартрозу та інших захворювань суглобів є застосування диклофенаку. Висока ефективність у лікуванні больового синдрому дають можливість призначати його широкому колу пацієнтів.

Підготував Дмитро Молчанов

## Довідка ЗУ

Результати останніх досліджень свідчать про те, що диклофенак може застосовуватися одночасно з прийомом АСК (Т. Hohnfeld і співавт. (2013). За даними нещодавно опублікованого великого метааналізу А. Arfe і співавт. (2016), ризик госпіталізації з приводу СН у пацієнтів, що приймали НПЗП, відрізнявся залежно від призначеного препарату. Наприклад, кетопрофен не підвищував ризику госпіталізації з приводу СН в осіб із цим патологічним станом в анамнезі, а в пацієнтів без СН призводив до незначного збільшення ризику — лише на 4%. У разі застосування низьких і середніх доз диклофенаку ризик, порівняно з користувачами НПЗП у минулому, не збільшувався, а в умовах призначення високих доз — збільшувався лише на 10%. Найбільшою ж мірою з розвитком СН, за даними метааналізу, асоціювалися кеторолак, еторикоксиб та індометацин.





# Основные положения клинического руководства AACE/ACE-2016 по ведению пациентов с ожирением



Тучность сама по себе не является болезнью, но выступает предвестником других заболеваний.  
Гиппократ

**Частота ожирения резко возросла за последние 30 лет, что создало глобальную проблему для национального здравоохранения. По оценкам экспертов, примерно 500 млн взрослых людей во всем мире страдают ожирением, при этом уровень его распространенности среди детей и подростков увеличивается огромными темпами. В свою очередь, влияние ожирения на риск развития других заболеваний, смертность и расходы на здравоохранение сложно переоценить. Подсчитано, что медицинские затраты на одного пациента с ожирением в среднем на 3559 долларов в год больше по сравнению с человеком соответствующего возраста без ожирения.**

Высочайшая актуальность проблемы ожирения и в то же время недостаточные успехи в борьбе с ним подтолкнули экспертов Американской ассоциации клинических эндокринологов (AACE) и Американской коллегии эндокринологии (ACE) признать ожирение хроническим заболеванием и разработать современные научно обоснованные клинические рекомендации по ведению таких пациентов. Следует отметить, что это самое подробное на сегодня руководство по данной проблеме в мире. В ходе его создания было проанализировано огромное количество научных и клинических данных, причем качество примерно 85% из них было оценено как высокое.

С основными рекомендациями экспертов AACE и ACE предлагаем ознакомиться нашим читателям. Обратите внимание, что в скобках указаны класс рекомендаций (по убыванию силы — от А до D) и уровень доказательств, которые были взяты за основу (по убыванию качества — от 1 до 4).

## Каковы основные рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с ожирением?

- Основной целью лечения пациентов с ожирением должно быть улучшение состояния их здоровья посредством предотвращения или лечения связанных с весом осложнений (что достигается с помощью снижения массы тела), но не потеря веса сама по себе (класс D).
- Оценка наличия у пациента осложнений, связанных с весом, или риска их развития является одним из важнейших компонентов комплексного подхода к ведению лиц с ожирением; они должны быть обязательно рассмотрены при принятии клинических решений и разработке терапевтического плана по снижению веса (класс D).

## Как следует определять степень ожирения в клинической практике?

- Все взрослые лица должны ежегодно проходить скрининг на наличие ожирения посредством определения индекса массы

тела (ИМТ). В большинстве популяций показатель ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> следует использовать в качестве критерия необходимости дальнейшей оценки пациента на предмет наличия избыточного веса или ожирения (класс А; уровень 2).

- ИМТ следует использовать для подтверждения наличия избытка жировой ткани и классификации пациентов на лиц, имеющих избыточный вес (ИМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>) или ожирение (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>), но обязательно с учетом возраста, пола, этнической принадлежности, водного баланса, состояния мускулатуры. В дополнение к ИМТ необходимы клиническая оценка пациента и здравый смысл, особенно у спортсменов и лиц с саркопенией (класс А; уровень 2).

- Другие методы оценки количества жировой ткани (например, биоэлектрический импеданс, водная и воздушная плетизмография, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия) могут быть использованы по усмотрению клинициста, если ИМТ и результаты физического обследования сомнительны и требуют дополнительной оценки (класс С, уровень 2). Однако клиническая ценность этих методов ограничена из-за низкой доступности, высокой стоимости и недостатка научных данных для определения валидных точек отсечения (класс В; уровень 2).

- Окружность талии необходимо измерять у всех пациентов с ИМТ  $< 35$  кг/м<sup>2</sup> в качестве одного из компонентов оценки риска развития или наличия связанных с ожирением осложнений (класс А; уровень 2). Во многих популяциях окружность талии  $\geq 94$  см у мужчин и  $\geq 80$  см у женщин следует рассматривать как фактор риска и признак абдоминального ожирения. В США и Канаде таковыми признаны показатели  $\geq 102$  см для мужчин и  $\geq 88$  см для женщин (класс А; уровень 2).

- В странах Южной, Юго-Восточной и Восточной Азии в качестве критерия наличия избыточного веса у взрослых лиц следует использовать показатель ИМТ  $\geq 23$  кг/м<sup>2</sup> (класс В; уровень 2).

- Региональные и этнические особенности имеет и показатель окружности талии. Так, в странах Южной, Юго-Восточной и Восточной Азии фактором риска и критерием наличия абдоминального ожирения считают окружность талии у мужчин  $\geq 85$  см и у женщин  $\geq 74$ –80 см (класс В; уровень 2).

## Предоставляет ли ИМТ или другие методы оценки ожирения достаточную информацию о влиянии избыточного веса на здоровье пациента?

- ИМТ и другие антропометрические показатели не являются самодостаточными критериями оценки влияния избытка жировой ткани на состояние здоровья, поэтому необходимо клиническое обследование всех тучных пациентов на предмет

наличия у них осложнений, связанных с избыточным весом (класс А; уровень 2).

- В дальнейшем такое обследование необходимо периодически повторять (класс А; уровень 2).

## Является ли снижение веса эффективным для сокращения риска развития диабета, например у лиц с предиабетом или метаболическим синдромом?

- Лицам с высоким риском развития сахарного диабета 2 типа (например, при наличии избыточной массы тела либо ожирения в сочетании с метаболическим синдромом и/или предиабетом) с целью предупреждения его развития следует рекомендовать модификацию образа жизни, включающую здоровое питание со сниженной калорийностью и повышение физической активности за счет как аэробных, так и силовых упражнений (класс А; уровень 1). Главной целью должно стать снижение массы тела на 10% (класс В; уровень 2).

- У пациентов с риском развития сахарного диабета 2 типа стоит рассмотреть медикаментозную поддержку в виде фентермина/топирамата ER, лираглутида 3 мг или орлистата; она должна быть использована, когда это необходимо, для достижения 10% потери веса в сочетании с модификацией образа жизни (класс А; уровень 1).

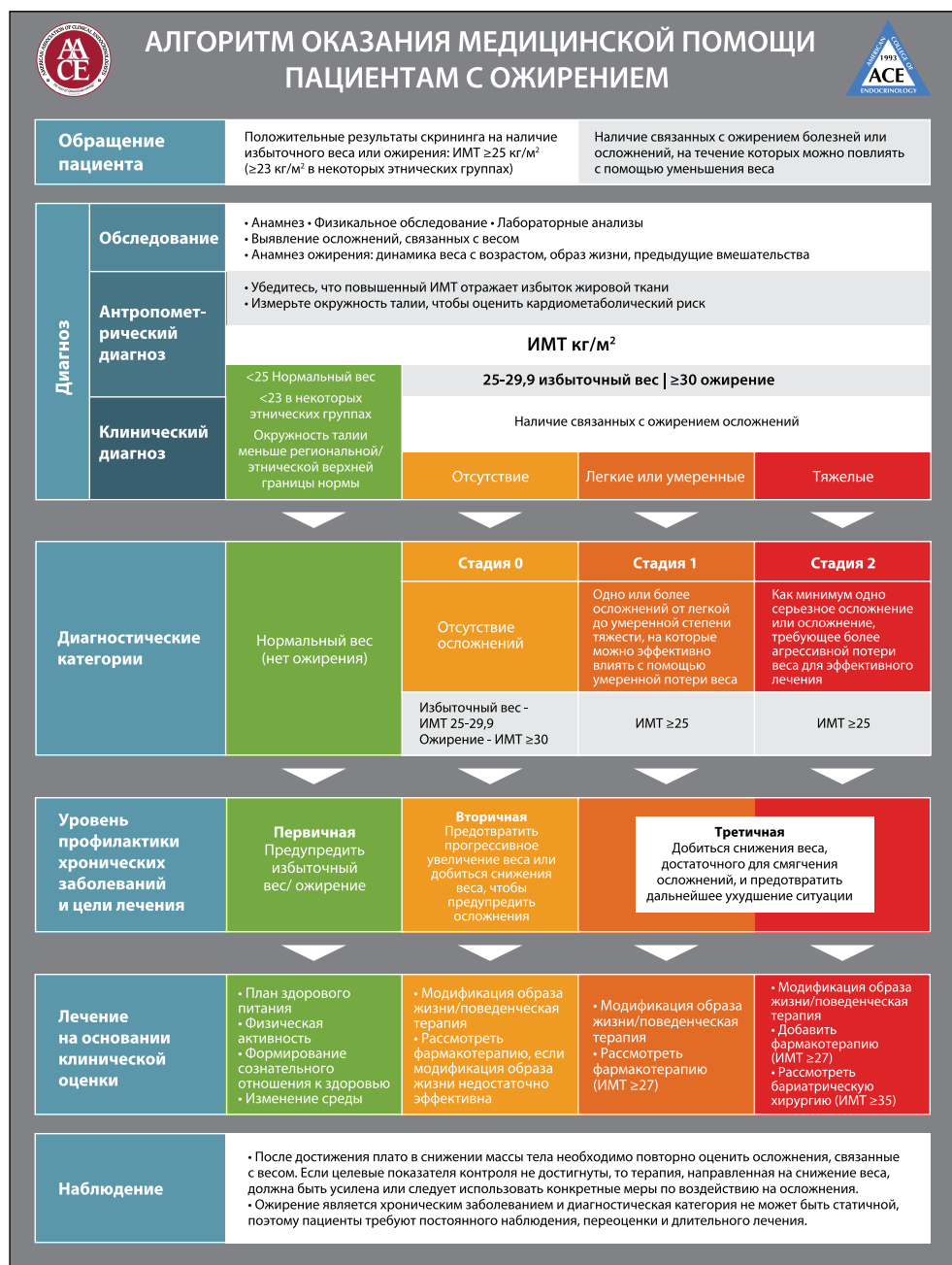
- Противодиабетические препараты, такие как метформин, акарбоза и тиазолидиндионы, можно рассматривать у отдельных пациентов высокого риска с предиабетом, у которых недостаточно успешны модификация образа жизни и препараты для снижения веса и сохраняется нарушенная толерантность к глюкозе (класс А; уровень 1).

## Является ли снижение веса эффективным в лечении сахарного диабета 2 типа? Какая потеря веса требуется?

- Пациентам с избыточной массой тела или ожирением и сахарным диабетом 2 типа следует рекомендовать модификацию образа жизни для достижения потери веса от 5 до 15% или более по мере необходимости, чтобы добиться снижения уровня HbA<sub>1c</sub> до целевого (класс А; уровень 1). Мероприятия, направленные на уменьшение массы тела, следует рассматривать вне зависимости от продолжительности и тяжести сахарного диабета 2 типа, как у пациентов с недавно диагностированным диабетом, так и у больных с длительным анамнезом болезни, принимающих несколько сахароснижающих препаратов (класс А; уровень 1).

- Препараты для снижения веса следует рассматривать как дополнение к модификации образа жизни у всех пациентов с сахарным диабетом 2 типа и назначать их по мере необходимости для достижения потери веса, достаточной для улучшения гликемического контроля, уровня липидов крови и артериального давления (класс А; уровень 1).

- У пациентов с ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) и сахарным диабетом, которые не смогли достичь целевых уровней гликемии, липидов и артериального давления с помощью модификации образа жизни и препаратов для снижения веса, могут быть рассмотрены бариатрические вмешательства, предпочтительно желудочное шунтирование по Ру (Roux-en-Y), рукавная





гастрэктомия или билиопанкреатическое шунтирование (класс В; уровень 1).

- У пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа предпочтительны сахароснижающие препараты, нейтральные в отношении массы тела или приводящие к ее снижению, однако врачи не должны воздерживаться от назначения инсулина или других препаратов, когда это необходимо для достижения целевого уровня гликозилированного гемоглобина (класс А; уровень 2).

**Является ли снижение веса эффективным в лечении дислипидемии?**  
**Какая потеря веса требуется?**

- Пациентам с избыточной массой тела или ожирением и дислипидемией (повышенный уровень триглицеридов и сниженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности) следует рекомендовать модификацию образа жизни для достижения потери веса от 5 до 15% или более по мере необходимости, чтобы добиться достижения

целевых уровней липидемии (класс А; уровень 1). Модификация образа жизни должна включать в себя программу физической активности и план здорового питания с уменьшенным содержанием калорий, минимизацией употребления сахара и рафинированных углеводов, избеганием транс-жиров, ограничением употребление алкоголя, повышением потребления клетчатки (класс В; уровень 1).

- У пациентов с избыточной массой тела или ожирением и дислипидемией следует рассматривать назначение препаратов для снижения веса в дополнение к модификации образа жизни, когда это необходимо для достижения целевых уровней липидов (класс А; уровень 1).

**Является ли снижение веса эффективным в лечении артериальной гипертензии?**  
**Какая потеря веса требуется?**

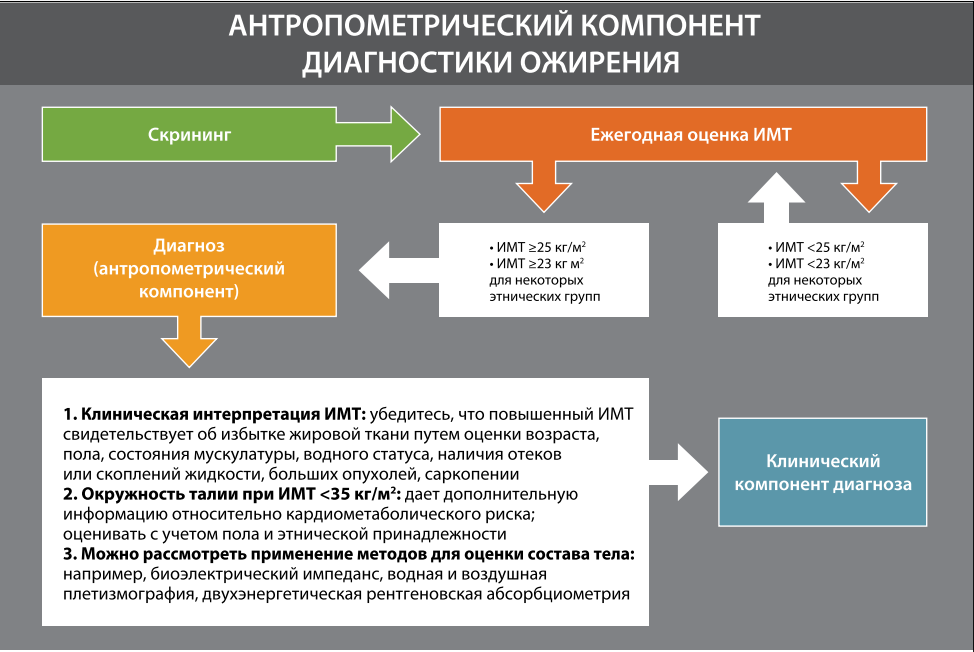
- Пациентам с избыточной массой тела или ожирением и артериальной гипертензией следует рекомендовать модификацию

образа жизни для достижения потери веса от 5 до 15% или более по мере необходимости для достижения целевого уровня артериального давления; модификация образа жизни подразумевает ограничение калорийности и регулярную физическую активность (класс А; уровень 1).

- У пациентов с избыточной массой тела или ожирением и артериальной гипертензией следует рассматривать назначение препаратов для снижения веса в дополнение к модификации образа жизни, когда это необходимо для достижения целевого уровня артериального давления (класс А; уровень 1).
- Пациентам с артериальной гипертензией при необходимости бариатрической хирургии должны быть рекомендованы желудочное шунтирование по Ру или рукавная гастрэктомия, если нет противопоказаний, в связи с более высокой долгосрочной эффективностью в отношении снижения веса и достижения ремиссии артериальной гипертензии, чем после лапароскопического регулируемого бандажирования желудка (класс В; уровень 1).

**Физическая активность**

- В качестве компонента программы по модификации образа жизни пациентам с избыточным весом или ожирением следует рекомендовать аэробные тренировки; оптимальным является постепенное увеличение длительности и интенсивности физических упражнений, а конечная цель составляет ≥150 мин/нед умеренной физической нагрузки, разделенных на 3-5 занятий в течение недели (класс А; уровень 1).
- Пациентам с избыточным весом или ожирением, получающим лечение для снижения веса, следует также рекомендовать силовые упражнения, которые способствуют потере жировой ткани при сохранении мышечной; целью должны быть силовые занятия от 2 до 3 раз в неделю в режиме одиночных подходов для каждой большой группы мышц (класс А; уровень 1).
- У всех пациентов с избыточной массой тела или ожирением следует поощрять любое расширение активного досуга с целью минимизации сидячего образа жизни (класс А; уровень 1).
- План физической активности должен быть индивидуализирован с учетом возможностей и предпочтений пациента, а также проблем со здоровьем и физических ограничений (класс С; уровень 4).
- Для индивидуализации плана физической активности и улучшения результатов стоит привлекать специалистов по лечебной физкультуре или сертифицированных тренеров (класс А; уровень 1).



**КЛИНИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ ДИАГНОСТИКИ ОЖИРЕНИЯ**

| Пациенты с избыточным весом или ожирением (антропометрический компонент)                         | Кандидаты для терапии, направленной на снижение веса | Пациенты со связанными с весом заболеваниями или осложнениями (клинический компонент) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Пациенты с ИМТ ≥25 кг/м² (или ≥23 кг/м² в некоторых этнических группах) и избытком жировой ткани | Оценить наличие связанных с весом осложнений         | Предиабет                                                                             |
|                                                                                                  | Оценить на наличие избыточного веса или ожирения     | Метаболический синдром                                                                |
|                                                                                                  |                                                      | Сахарный диабет 2 типа                                                                |
|                                                                                                  |                                                      | Дислипидемия                                                                          |
|                                                                                                  |                                                      | Артериальная гипертензия                                                              |
|                                                                                                  |                                                      | Сердечно-сосудистые заболевания                                                       |
|                                                                                                  |                                                      | Неалкогольная жировая болезнь печени                                                  |
|                                                                                                  |                                                      | Синдром поликистозных яичников                                                        |
|                                                                                                  |                                                      | Женское бесплодие                                                                     |
|                                                                                                  |                                                      | Мужской гипогонадизм                                                                  |
|                                                                                                  |                                                      | Синдром обструктивного апноэ сна                                                      |
|                                                                                                  |                                                      | Астма/гиперактивность дыхательных путей                                               |
|                                                                                                  |                                                      | Остеоартроз                                                                           |
|                                                                                                  |                                                      | Стрессовое недержание мочи                                                            |
|                                                                                                  |                                                      | Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь                                                |
|                                                                                                  |                                                      | Депрессия                                                                             |

**МОДИФИКАЦИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ**

| План питания                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Физическая активность                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Поведение                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>Низкокалорийный здоровый план питания</li><li>Дефицит ~ 500-750 ккал в день</li><li>Индивидуализированный на основе личных предпочтений и культуральных традиций</li><li>Могут быть рекомендованы диеты: средиземноморская, DASH (диета при артериальной гипертензии), с низким содержанием углеводов, с низким содержанием жира, волюметрическая, с высоким содержанием белка, вегетарианская</li><li>Заменители питания</li><li>Очень низкокалорийная диета может быть рассмотрена у отдельных пациентов и требует медицинского наблюдения</li></ul> <p>Члены команды: диетолог, инструктор по здоровому образу жизни</p> | <ul style="list-style-type: none"><li>Произвольная постепенно увеличивающаяся аэробная физическая активность до &gt;150 минут/неделю, разделенных на 3-5 отдельных занятий</li><li>Силовые упражнения: 2-3 раза в неделю в режиме одиночных подходов для каждой большой групп мышц</li><li>Минимизация сидячего образа жизни</li><li>Индивидуализировать программу, основываясь на предпочтениях пациента и его физических ограничениях</li></ul> <p>Члены команды: тренер, инструктор по физической активности, специалист по лечебной физкультуре</p> | <p>Любое количество пунктов по необходимости:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Самоконтроль (прием пищи, физические упражнения, вес)</li><li>Постановка целей</li><li>Образование (консультации, групповые занятия, дистанционные технологии)</li><li>Стратегии решения проблем</li><li>Стимульная регуляция поведения</li><li>Поведенческие контракты</li><li>Уменьшение стресса</li><li>Психологическая оценка, консультирование и лечение при необходимости</li><li>Когнитивная реструктуризация</li><li>Мотивационное интервьюирование</li><li>Мобилизация структур социальной поддержки</li></ul> <p>Члены команды: инструктор по здоровому образу жизни, бихевиоральный терапевт, медицинский психолог, психиатр</p> |

**Является ли снижение веса эффективным в лечении и профилактике сердечно-сосудистой патологии?**  
**Какая потеря веса требуется?**

- На основании имеющихся сегодня данных снижение веса не может быть рекомендовано с единственной целью профилактики сердечно-сосудистых событий или продления жизни, хотя некоторые данные свидетельствуют о том, что значительное снижение веса с помощью бариатрической хирургии может уменьшить смертность (класс В; уровень 2). Исследования по изучению влияния медикаментозной терапии ожирения на кардиоваскулярные исходы в качестве первичной конечной точки в настоящее время проводятся или планируются.
- На основании имеющихся сегодня данных снижение веса не может быть рекомендовано с единственной целью предупреждения сердечно-сосудистых событий или продления жизни у больных сахарным диабетом (класс В; уровень 1). Исследования по изучению влияния медикаментозной терапии ожирения на кардиоваскулярные исходы в качестве первичной конечной точки у этой категории пациентов в настоящее время проводятся или планируются.

**Является ли модификация образа жизни / поведенческая терапия эффективной в коррекции избыточной массы тела и ожирения?**

- Для пациентов с избыточным весом или ожирением должна быть составлена структурированная программа по изменению образа жизни, включающая рекомендации по здоровому питанию, физической активности и поведенческие вмешательства (класс А; уровень 1).

**Калорийность и состав рациона питания**

- Снижение калорийности рациона должно быть основным компонентом программы модификации образа жизни, направленной на снижение веса (класс А; уровень 1).
- Хотя макронутриентный состав пищи (содержание белков, жиров, углеводов) оказывает меньшее воздействие на потерю веса, чем степень приверженности диетическим рекомендациям, изменение макронутриентного состава может быть рассмотрено в определенных популяциях пациентов с целью повышения приверженности, нормализации пищевого поведения, снижения веса, уменьшения воздействия факторов риска, улучшения метаболического профиля и/или клинических исходов (класс А; уровень 1).

**Поведенческие вмешательства**

- Модификация образа жизни у пациентов с избыточной массой тела или ожирением должна включать в себя поведенческие вмешательства, которые повышают приверженность рекомендациям по низкокалорийному питанию и повышению физической активности. Поведенческие вмешательства могут включать: самоконтроль веса, приема пищи и физической активности; четкую и разумную постановку целей; обучение по вопросам контроля веса, питания и физической активности; индивидуальные консультации и групповые занятия; стимульную регуляцию поведения; системный подход к решению проблем; снижение стресса; когнитивную реструктуризацию (то есть когнитивно-поведенческую терапию); мотивационное интервьюирование; поведенческие контракты; психологическое консультирование; мобилизацию структур социальной поддержки (класс А; уровень 1).
- Для эффективной реализации указанных мероприятий задействуется междисциплинарная команда, которая включает диетологов, медсестер, преподавателей, инструкторов по физической активности или тренеров, клинических психологов (класс С; уровень 4). Психологи и психиатры должны участвовать в ведении пациентов с расстройствами пищевого поведения, депрессией, тревогой, психозами и другими психическими проблемами, которые могут снизить эффективность мероприятий по модификации образа жизни (класс В; уровень 2).
- Поведенческие вмешательства и психологическая поддержка должны быть усилены, если пациенты не достигают снижения веса на 2,5% в течение первого месяца лечения, так как раннее уменьшение массы тела является ключевым предиктором успеха в долгосрочной перспективе (класс А; уровень 1).
- Позапазная поведенческая терапия должна включать обучение навыкам решения проблем и оценку результатов (класс А; уровень 1).
- Поведенческие вмешательства должны учитывать этнические, культуральные, социально-экономические и образовательные характеристики пациента (класс В; уровень 2).



# Доступность кардиометаболической терапии как фактор успеха в контроле над стенокардией

Несмотря на достижения фармакологии и малоинвазивной хирургии, хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему остается актуальной проблемой современной кардиологии. Антиангинальная фармакотерапия является основным компонентом лечения пациентов со стабильной стенокардией. Современная концепция лечения отводит главную роль препаратам, снижающим потребность миокарда в кислороде посредством изменения гемодинамических условий его функционирования. Результаты клинических исследований показывают, что каждый 3-й пациент испытывает симптомы стенокардии даже на фоне оптимального лечения нитратами,  $\beta$ -адреноблокаторами и антагонистами кальция (W.E. Boden et al., 2007). В связи с этим не ослабевает интерес врачей и ученых к так называемой кардиометаболической терапии ИБС. В предлагаемом обзоре рассмотрены возможности данного подхода с точки зрения современных клинических рекомендаций и фармакоэкономики лечения стенокардии в реалиях отечественного здравоохранения.

Под метаболической терапией в кардиологии следует понимать улучшение энергетического метаболизма кардиомиоцитов путем фармакологического управления внутриклеточными процессами образования и переноса энергии без влияния на коронарный кровоток и гемодинамические условия функционирования миокарда (Л.Г. Воронков, 2007).

## Принцип метаболической терапии и ее клинические эффекты

Первой молекулой метаболического действия, которая была включена в европейские рекомендации по лечению пациентов с ИБС, стала молекула триметазидина. Механизм ее действия — переключение кардиомиоцитов на более эффективный путь получения энергии в условиях гипоксии. Триметазидин селективно ингибирует 3-кетоацил-КоА-тиолазу (ключевой фермент окисления свободных жирных кислот) и повышает активность пируватдегидрогеназы — ключевого фермента окисления глюкозы. В результате подавляется окисление липидных субстратов в пользу более интенсивной утилизации глюкозы, что дает большее количество молекул аденозинтрифосфата (АТФ) на единицу потребленного в реакции кислорода. Это переключение энергетического метаболизма приводит к увеличению синтеза АТФ в кардиомиоцитах, уменьшает тканевой ацидоз, возникающий при ишемии, и поддерживает сократительную функцию миокарда (P. Chrusciel, 2014). При этом триметазидин не влияет на частоту сердечных сокращений и артериальное давление.

Клинические эффекты триметазидина у пациентов со стабильной стенокардией заключаются в уменьшении частоты приступов и приема нитратов для их купирования, увеличении толерантности к нагрузкам, сохранении сократительной функции миокарда.

Согласно отчету Европейского агентства по лекарственным средствам, в котором оценивались препараты триметазидина (ЕМА, 2012), эти эффекты терапии были подтверждены в клинических исследованиях длительностью от 2 нед до 3 мес. Триметазидин проявлял антиишемические свойства и улучшал результаты лечения стабильной стенокардии как в режиме монотерапии, так и в различных комбинациях с препаратами гемодинамического действия ( $\beta$ -блокатором или антагонистом кальция).

## Место триметазидина в современных рекомендациях по лечению стабильной ИБС

Согласно действующим рекомендациям Европейского кардиологического общества по ведению пациентов с ИБС (G. Montalescot et al., 2013), первую линию симптоматической антиангинальной терапии составляют препараты гемодинамического действия: нитраты,  $\beta$ -адреноблокаторы и антагонисты кальция. Ко второй линии отнесены препараты с метаболическими эффектами и другими механизмами действия, в том числе триметазидин.

В унифицированном клиническом протоколе оказания медицинской помощи пациентам с ИБС, утвержденном Министерством здравоохранения Украины в 2015 г., алгоритм выбора препаратов для купирования и профилактики приступов стенокардии полностью соответствует положениям европейских рекомендаций.

На сегодня позиции триметазидина в европейских рекомендациях и отечественном протоколе лечения

ИБС не ограничиваются дополнительным назначением при недостаточной эффективности препаратов первой линии. Вторая линия терапии становится первой у пациентов с непереносимыми побочными эффектами или противопоказаниями к приему  $\beta$ -блокаторов и антагонистов кальция. Триметазидин является альтернативой для назначения в качестве стартовой терапии, например, в случаях хронической ИБС на фоне артериальной гипотензии или синусовой брадикардии (частота сердечных сокращений <60 уд/мин), а также у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом.

Следует отметить, что сроки антиангинальной терапии ИБС не определены ни в европейских рекомендациях, ни в отечественном протоколе. Имеется в виду, что базисная терапия хронической ИБС является долгосрочной, то есть неопределенно длительной. Кроме приема короткодействующих нитратов для купирования приступов стенокардии, все остальные компоненты терапии направлены на предотвращение ишемии миокарда и приступов. Только при условии регулярного приема препаратов (как первой, так и второй линии) достигается максимально возможный контроль над симптомами стенокардии.

## Стоимость лечения — фактор риска или залог успеха?

В необходимости неопределенно долго принимать препараты кроется причина низкой приверженности пациентов к назначенному лечению. Значимую роль играют также особенности национального менталитета — отрицание постоянного приема препаратов в пользу намного более популярного среди украинцев курсового лечения, однако главным препятствием для большинства пациентов служит сегодня экономическая составляющая терапии. В условиях отсутствия системы страховой медицины в Украине расходы на лечение тяжелым бременем ложатся на плечи больного и его семьи. Потенциал базисной антиангинальной терапии ИБС используется недостаточно в связи с ростом ее стоимости. Это касается как гемодинамического, так и метаболического компонентов. Типичные ситуации — недостаточная доза  $\beta$ -блокатора, злоупотребление дешевыми нитратами короткого действия и препаратами, содержащими валерьяну и барбитураты; курсовое лечение метаболитами без доказанной эффективности (АТФ, рибоксин) при игнорировании метаболических препаратов, входящих в протокол лечения ИБС. К сожалению, стоимость лекарства действительно становится дополнительным фактором риска для многих украинцев. И именно цена является основным критерием выбора препарата из представленных в аптеке. Наиболее доступным по цене среди триметазидинов модифицированного высвобождения является препарат ТРИДУКТАН МВ производства фармацевтического предприятия ООО «Фарма Старт».

Завод предприятия ООО «Фарма Старт» был спроектирован специалистами чешской инжиниринговой компании Lab&Pharma, spol. s.r.o. и построен в соответствии с правилами надлежащей производственной практики (GMP). Все производственные участки предприятия успешно прошли инспекции американских (FDA), швейцарских и европейских регуляторных органов. С 1 октября 2015 г. завод ООО «Фарма Старт» стал частью швейцарской фармацевтической группы Acino Pharma AG, которая уже более 170 лет специализируется

на разработке и производстве высококачественных генерических и инновационных лекарственных средств, представленных в 80 странах мира (ЕМА).

Ежегодно фармацевтическое предприятие ООО «Фарма Старт» вкладывает значительные средства в научно-исследовательскую деятельность, расширяя возможности в области создания новых высокоэффективных лекарственных средств. Так, благодаря собственному научно-исследовательскому центру по разработке лекарственных средств по технологиям замедленного высвобождения украинские пациенты имеют возможность принимать таблетку не 3, а 2 раза в сутки, что упрощает схему лечения, тем самым улучшая качество жизни больных.

**ТРИДУКТАН МВ — триметазидин пролонгированного действия.** Особенностью ТРИДУКТАНА МВ является оригинальная, не имеющая аналогов восковая матрица. Пролонгированная форма позволяет сократить прием препарата до 2 раз в сутки — это удобно для пациента и повышает его приверженность к терапии (P. Genissel, 2004).

Предприятие ООО «Фарма Старт» не ограничилось выведением на украинский рынок доступного по цене препарата триметазидина. Расширение охвата пациентов с ИБС, артериальной гипертензией (АГ) и необходимой терапией стало возможным благодаря социальной программе «С заботой о соотечественнике». Ее суть состоит в том, что, приобретая в аптеке упаковку определенного препарата, покупатель дополнительно получает так называемую социальную упаковку. Для этого он должен взять у своего лечащего врача социальную карточку, где указаны аптеки города, принимающие участие в данной программе. Национальная программа «С заботой о соотечественнике» действует на всей территории Украины уже 9 лет и, в отличие от множества разовых акций других фармацевтических компаний, является бессрочной. Таким образом предприятие ООО «Фарма Старт» на деле реализует принцип делать качественное лечение доступным. Из кардиологической группы продуктов в программу входят ТРИДУКТАН МВ (триметазидин), КЛИВАС 10, КЛИВАС 20 (розувастатин), комбинированный препарат для лечения АГ ДИОКОРСОЛО (валсартан), ДИОКОР (валсартан + гидрохлортиазид), ДИФОРС (валсартан + амлодипин). Подробнее о программе можно узнать на официальном сайте предприятия «Фарма Старт» ([www.acino.ua](http://www.acino.ua)).

## Выводы

- Несмотря на заслуженные позиции гемодинамических препаратов первой линии и бурное развитие технологий реваскуляризации миокарда, в современной практике лечения ИБС остается еще много места для применения метаболической антиангинальной терапии с целью улучшения контроля симптомов и повышения качества жизни пациентов.

- Триметазидин является наиболее изученной молекулой метаболического действия с доказанными свойствами уменьшать частоту и выраженность симптомов стенокардии без влияния на параметры гемодинамики.

- Назначение триметазидина дополнительно к препаратам гемодинамического действия ( $\beta$ -блокаторам и антагонистам кальция) или в качестве альтернативной терапии при непереносимости препаратов первой линии полностью соответствует европейской стратегии ведения пациентов с хронической ИБС, а также отечественному клиническому протоколу.

- ТРИДУКТАН МВ — триметазидин соответствует европейским стандартам качества. Благодаря социальной инициативе производителя ТРИДУКТАН МВ остается самым доступным триметазидином модифицированного высвобождения на рынке Украины, что имеет решающее значение в улучшении контроля над стенокардией для многих пациентов.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

TRID-PUB-062016-004





# ТРИДУКТАН МВ

триметазидин МВ 35 мг

## Энергия для сердца



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



1. По количеству проданных упаковок среди препаратов триметазида, АТС3-С01Е, 2015 г. Согласно данным PharmXplorer 2015 г.
2. Makolkin VI, Osadchiy KK. Trimetazidine Modified Release in the Treatment of Stable Angina: TRIUMPH Study TRImetazidine MR in Patients with Stable Angina: Unique Metabolic Path. Clin Drug Investig. 2004;24(12):731-8.
3. Социальная программа — возможность приобретения упаковок №10 и №20 по специальной цене в рамках акций, проводимых совместно с дистрибьюторами ООО «Фарма Старт».

**ТРИДУКТАН МВ.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с модифицированным высвобождением по 35 мг № 60 (20х3) в блистерах в пачке. **Состав:** 1 таблетка содержит триметазида дигидрохлорида 35 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Кардиологические препараты. Триметазидин. Код АТС С01Е В15. Фармакологическое действие. Триметазидин предупреждает уменьшение внутриклеточного уровня АТФ, обеспечивая тем самым надлежащее функционирование ионных насосов и трансмембранного натриево-калиевого потока при сохранении клеточного гомеостаза. Триметазидин тормозит  $\beta$ -окисление жирных кислот, блокируя длинноцепочную 3-кетотиацил-КоА-тиолазу (3-КАТ), что повышает окисление глюкозы. Усиление процесса окисления глюкозы оптимизирует энергетические процессы в клетках и поддерживает метаболизм энергии в условиях ишемии. **Показания.** Для симптоматического лечения взрослых пациентов со стабильной стенокардией при условии недостаточной эффективности или непереносимости антиангинальных лекарственных средств первой линии. **Побочные эффекты.** со стороны нервной системы: головная боль, головокружения, абдоминальная боль, диарея, диспепсия, тошнота и рвота, сыпь, астения. **Условия отпуска.** По рецепту. Р.с. МЗ Украины № UA/5030/01/01. **Производитель:** ООО «Фарма Старт» Украина, 03124, г. Киев, бульвар И.Лепсе, 8. ООО «Фарма Старт» входит в группу компаний ACINO (Швейцария). Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.



**Швейцарское качество, украинская цена**

ООО «Фарма Старт» | бульвар Ивана Лепсе, 8 | Киев | 03124 | Украина  
Компания Acino Group, Швейцария | Телефон: +38 044 281 2333  
[www.acino-pharma.com](http://www.acino-pharma.com)





# Практичні аспекти диференційної діагностики кристал-індукованих артритів

**Мікрокристалічні артропатії (або кристал-індуковані артрити) — симптомокомплекс, зумовлений відкладенням різних солей у суглобах або навколосуглобових тканинах, а в деяких випадках, наприклад у разі подагри чи за відсутності відповідного лікування, і в тканинах інших органів. До мікрокристалічних артритів належать подагра (запалення, пов'язане з відкладанням кристалів моноурату натрію — МУН), хвороба відкладання кристалів пірофосфату кальцію (ПФК) — пірофосфатна артропатія (ПФА) та хвороба відкладання кристалів основних фосфатів кальцію (ОФК). «Кристали ОФК» є узагальнювальним терміном для опису декількох видів фосфатів кальцію, у тому числі карбонатапатиту, гідроксиапатиту, три- й октакальцієвих фосфатів, кристалів вітлокіту магнію [15].**



І.Ю. Головач

**Подагра** — це системне метаболічне тофусне захворювання, що розвивається у зв'язку із запаленням у місці відкладення кристалів МУН в осіб із гіперурикемією, зумовленою зовнішньосередовищними та/або генетичними чинниками [2]. Поширеність подагри сягає 1,2% серед дорослого населення Європи. Рівень захворюваності збільшується з віком: до 7% чоловіків у віці старше 65 років і до 3% жінок у віці старше 85 років мають цей діагноз. Персистуюче перевищення сироватковим рівнем сечової кислоти сатураційного порога (близько 404 мкмоль/л) призводить до накопичення та відкладення кристалів МУН у тканинах. Початковий період захворювання супроводжується асимптомною гіперурикемією й відкладенням кристалів МУН на поверхні суглобового хряща та м'яких тканинах, що оточують суглоб. Подагра маніфестує гострим нападом надболоючого синовіту в результаті поширення кристалів МУН у порожнину суглоба, де вони формують кристалічні депозити [2, 6].

Численні описи в літературі дали змогу сформувати погляд на класичний подагричний артрит як на гострий напад, що раптово починається, зазвичай уночі або під ранок, із болючого ураження плеснефалангового суглоба першого пальця стопи (І ПлФС). Такі клінічні симптоми, як почервоніння та припухлість суглоба, котрі разом із болем досягають свого піку в перші 12 год артрити, є важливими діагностичними ознаками гострої подагри [2]. Артрит І ПлФС не є прерогативою виключно подагри, однак наявність таких типових ознак, як виражені гіперемія та припухлість, що поєднуються з гострою хворобливістю, змушує думати саме про подагричний артрит. Зазвичай вдається виявити наявність провокуючих чинників, які добре відомі: прийом алкоголю, часте споживання м'яса та жирної їжі, відвідування лазні (гіповолемія), операції, мікротравми, пов'язані з тривалими навантаженнями на стопу чи, навпаки, вимушеним статичним положенням (перельоти в літаку, перебування за кермом тощо), носіння незручного взуття з тривалим стисненням дрібних суглобів стопи й мікротравматизацією. Поєднання артрити з підвищеним рівнем у крові сечової кислоти (гіперурикемією) полегшує діагностику. За відсутності адекватного лікування, прийому уратознижувальних препаратів, покликаних знизити рівень сечової кислоти, під час наступних гострих нападів у патологічний процес можуть залучатися інші суглоби аж до поліартикулярного ураження.

Гострий напад подагри регресує (можливий і самостійний регрес) протягом 7-14 днів, і настає міжприступний період, упродовж якого пацієнт не пред'являє жодних скарг. Утім, за умови дії провокуючих чинників подібні гострі напади можуть виникати знову й знову, тривалість міжприступних періодів скорочується, й подагра переходить у фазу хронічної. Власне, у перебігу подагри виокремлюють три періоди: гострий подагричний артрит, період між нападами та інтермітуючий подагричний артрит, а також хронічну подагру. Природний перебіг подагри наочно представлений на рисунку.

Хронічну подагру діагностують за умови розвитку стійкого ураження суглобів, що зазвичай представлене оліго- чи поліартритом, на тлі якого продовжують виникати гострі спалахи класичного подагричного артрити. За хронічний артрит при подагрі приймають запальні явища в суглобах тривалістю понад 3 міс. При хронічному артриті залучаються суглоби не лише нижніх, а й верхніх кінцівок. У разі формування тофусів діагноз стає практично очевидним.

Тофуси є депозитами кристалів МУН і здатні досягати різних розмірів, іноді значних. Відкладення МУН у тканинах передбачає повільне епітаксіальне нарощення кристалів із формуванням кристалічних структур [18]. «Улюбленими» органами-мішенями є структури суглоба, насамперед хрящ і субхондральна кістка, а також нирки, шкіра, вушні раковини, суглобові сумки та місця кріплення сухожилків. Гістологічно тофус є крейдоподібним (білого кольору в центральній його частині) вузлом, що складається з кристалів МУН, білків і мукополісахаридів; відкладення кристалів оточені гістіоцитами, лімфоцитарним валом та фібробластиами.

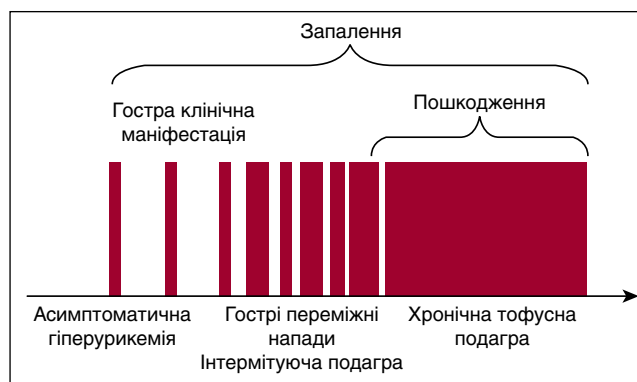


Рис. Природний перебіг подагри

Формування тофусів є облігатним процесом для подагри. У суглобах вони можуть виявлятися вже після першого епізоду артрити. Видимі депозити кристалів МУН (як правило, підшкірні) є атрибутом хронічного перебігу хвороби, хоча швидкість їх формування вкрай варіабельна: як через 2 міс, так і через 25 років після початку хвороби. Підшкірні тофуси зазвичай локалізуються в ділянці пальців кистей і стоп, колінних суглобів, на ліктях і вушних раковинах, але можуть утворюватися практично на будь-яких ділянках тіла та внутрішніх органах. У літературі описані казуїстичні випадки відкладання уратних депозитів у стінці шлунка [7], тканинах нирки, міокарді й клапанах серця, а також у хребті, призводячи до повної деструкції хребців і розвитку життєзагрозової неврологічної симптоматики [5].

Новітні класифікаційні критерії подагри, запропоновані у 2015 році Американською колегією ревматологів (ACR) та Європейською протиревматичною лігою (EULAR), представлені в таблиці 1. Для діагностики подагри достатньо всього 8 з максимально можливих 23 балів.

Хотілося б підкреслити, що діагноз подагри є правомірним і без виявлення кристалів МУН, проте ймовірність помилки в цьому разі залишається досить

високою [6]. Звісно, введення в стандарти ревматології обстеження синовіальної рідини на кристали є більш адекватним рішенням, ніж упровадження різних оцінювальних шкал. Тим більше з усього спектра показників, які зазвичай досліджують у синовіальній рідині, виявлення кристалів і забарвлення їх за Грамом є практично єдиними показниками, що мають реальне діагностичне значення [2, 7].

**Хвороба депонування кристалів ПФК** (або пірофосфатна артропатія) — захворювання, яке є результатом утворення й депонування кристалів ПФК у суглобах і розвитку у зв'язку з цим запалення імунного характеру [1]. Три інноваційні для свого часу методи сприяли відкриттю ПФА: завдяки рентгенографії було описано феномен хондрокальцинозу (ХК), впровадження поляризаційної мікроскопії дало змогу ідентифікувати неуратні кристали в синовіальній рідині, а рентгенівська дифракція розпізнала ці кристали як ПФК дигідрату ( $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \times 2\text{H}_2\text{O}$ ). Питання про поширеність ПФА досить умовне, оскільки хвороба може маскуватися під остеоартрит (ОА), подагру, ревматоїдний артрит, проявляється як недиференційований хронічний артрит, що ускладнює діагностику. Крім «маскування», складність діагностики ПФА можна пояснити низькою чутливістю й специфічністю променевих методів щодо виявлення ХК, передусім рентгенологічних, а також складністю виявлення кристалів ПФК, що є вирішальним фактором у діагностиці захворювання [3, 20]. Проте показано, що в 7-10% хворих старше 60 років під час рентгенологічного дослідження виявляють один із проявів ПФА — ХК [10].

ПФА — варіант ектопічної кальцифікації гіалінового й фіброзного хряща (міжхребцевого диска, лобкового симфізу, місць прикріплення сухожилля до кістки) з розвитком запалення. Захворювання може виникати в молодому віці (30-40 років) у разі спадкової (сімейної) та метаболічної форм (при гемохроматозі, гіперпаратиреозі, гіпомагніємії, гіпофосфатазії тощо), а також дебютувати після 55 років, що властиво ідіопатичній формі ПФА [11]. Для ПФА характерне ураження практично всіх суглобів, однак найчастіше в процес утягуються колінний і променевозап'ястний суглоби. Клінічні прояви ПФА різноманітні. Класичним варіантом ПФА є розвиток гострого артрити, найчастіше моноартрити, що характеризується раптовим розвитком із піком больових відчуттів і запальних реакцій упродовж 24-48 год та з подальшим регресом симптомів протягом 3-5 днів. Гострий моноартрит за перебігом надзвичайно нагадує подагру, не дарма гострий напад ПФА часто називають «псевдоподагрою». Утім, його зумовлюють зовсім інші кристали — кристали ПФК і він уражає інші групи суглобів, менш властиві подагричному напад. Необхідно підкреслити надзвичайно виражений запальний компонент нападу ПФА. Як і в разі подагри, напади можуть регресувати самостійно. Атаки ПФА часто виникають на тлі гострих інтеркурентних захворювань (загострення серцево-судинної патології, гострий інфаркт міокарда, травма, хірургічні втручання, гостра респіраторна вірусна інфекція тощо).



Відзначено сезонність: напади достовірно частіше трапляються навесні. Примітно, що під час повторних атак уражається той самий суглоб, з якого й почалося захворювання [1]. Можливий також розвиток так званих малих нападів (petit attack), коли раптово виникає гострий біль у суглобі без його припухання, біль триває, як правило, 2–3 год і самостійно регресує без залишкових явищ. Гострі синовіти, пов’язані з відкладенням кристалів ПФК, на думку експертів, є однією з найчастіших причин гострих моноартритів у літніх пацієнтів [12]. «Улюбленою» локалізацією депонування кристалів ПФК є променевоzap’ястний і колінний суглоби, дрібні суглоби кистей (зона зап’ястка), ліктьові, рідше — плечові, гомілковостопні, кульшові суглоби.

ПФА нагадує подагру ще з однієї позиції: для цієї артропатії, як і для подагри, властивий безсимптомний перебіг, що характеризується наявністю ХК

за відсутності клінічних проявів. Як гіперурикемія тривалий час може бути асимптомною, так і кристали ПФК можуть відкладатися без клінічних симптомів. Ураження суглобів зазвичай виявляють випадково під час рентгенологічних досліджень, виконаних із різних приводів (травми, планове обстеження тощо). Проте травма, хірургічне втручання, загострення хронічних хвороб може стимулювати клінічну маніфестацію ПФА — гострий моноартрит.

Хронічний варіант перебігу ПФА нагадує ОА та часто позначається як «псевдоостеоартрит». Цей варіант спостерігають майже у половини хворих на ПФА. Диференційні відмінності між ПФА і ОА вкрай невиразні. Зокрема, вважається, що відмінності стосуються типу уражених суглобів і вираженості запальних реакцій. При ПФА, на відміну від первинного ОА, можуть уражатися суглоби, що не піддаються навантаженню: плечові, ліктьові,

променевоzap’ястні. І для ОА, і для ПФА типовим є ураження колінного суглоба, при ПФА, однак, при цьому відзначають украй високу «зацікавленість» пателофеморального компонента й істотну вираженість запалення, у тому числі й поєднання з гострими атаками за типом подагричних. Під час лабораторного обстеження виявляють різко підвищені рівні С-реактивного білка, фібриногену, ШОЕ, може виявлятися ревматоїдний фактор у низькому титрі. При ОА запальний компонент зазвичай проявляється помірно, триває довго й не розрішається самостійно. І ОА, і ПФА частіше розвиваються в літніх пацієнтів, що ускладнює виокремлення якихось принципових клінічних відмінностей [3].

«Улюблена» локалізація відкладання депозитів кристалів ПФК — меніски колінних суглобів. Останні відіграють життєво важливу роль у передачі навантаження, амортизації й стабільності суглоба. Дегенерація й кальцифікація менісків — ключові особливості ОА колінних суглобів. З’являється дедалі більше даних стосовно того, що меніски колінних суглобів не залишаються пасивними в процесі розвитку ОА. Кальцифікація менісків наростає з віком і корелює з ураженням хряща в осіб без симптомів артрити в анамнезі. Висловлюють припущення, що кальцифікація менісків і хрестоподібних зв’язок із провокацією запалення та втратою/порушенням стабілізуювальної функції може первинно ініціювати ОА колінних суглобів [8].

Верифікацію діагнозу проводять з урахуванням виявлення кристалів ПФК у синовіальній рідині за допомогою методу поляризаційної мікроскопії та/або з огляду на характерну рентгенологічну картину: ХК менісків і суглобового хряща. Діагностичні критерії ПФА [20] представлені в таблиці 2.

При виявленні кристалів ПФК дигідрату методом поляризаційної мікроскопії можуть виникати деякі складнощі. Так, кристали ПФК мають слабе променезаломлення, що ускладнює їх візуалізацію. Неодмінною умовою візуалізації кристалів ПФК є їх досить висока концентрація в синовіальній рідині. Низька концентрація кристалів ПФК може призвести до негативного результату. Поріг концентрації для надійної ідентифікації кристалів методом поляризаційної мікроскопії — 10–100 мкг/мл. Крім того, результат залежить і від досвіду дослідника [1].

Другою ознакою, обов’язковою для достовірного діагнозу, є рентгенологічний феномен, так званий хондрокальциноз. Його діагностують на підставі виявлення типових кальцифікатів у ділянці гіалінового й фіброзного хрящів під час рентгенологічного дослідження суглобів. Найчастіше ХК діагностують під час рентгенографії колінних, променевоzap’ястних суглобів і ділянки таза.

Ультразвукові критерії верифікації депозитів ПФК є такими:

- тонкі гіперехогенні стрічки, паралельні поверхні гіалінового хряща, аналогічні рентгенологічному феномену ХК;
- пунктирні депозити (плямисті структури), що складаються з декількох дрібних гіперехогенних плям (найбільш поширені в трикутних фіброзно-хрящових комплексах і сухожиллях);
- гомогенні гіперехогенні вузлові чи округлі депозити, частіше рухливі (локалізовані в бурсах або суглобових загортах).

Кристали ПФК, як правило, представлені «іскристими» включеннями, при цьому задня акустична тінь з’являється, тільки якщо їхній діаметр >10 мм. І навпаки, гіпоехогенні депозити, що мають задню акустичну «доріжку» навіть у ранній стадії (діаметром 2–3 мм), асоційовані з кристалами іншої природи (можливо, з кристалами ОФК) [13].

Отже, часте рецидивування гострого артрити в пацієнта з ОА, або гострий моноартрит із вираженими запальними симптомами, або перебіг суглобового синдрому з вираженими запальними змінами, виявлення під час рентгенологічного дослідження ХК певних суглобів, залучення в процес суглобів, що не піддаються навантаженню, зв’язок із пусковим фактором, яким найчастіше є травма та ішемія, є приводами для проведення диференційно-діагностичних заходів з метою виявлення ПФА [11], включаючи метод поляризаційної

| Таблиця 1. Класифікаційні критерії подагри ACR/EULAR (2015)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                  |                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Критерії                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Категорії                                                                                                                                        | Бали              |
| <b>Крок 1. Критерій включення</b> (критерії, наведені нижче, застосовують лише до тих пацієнтів, що мають вказаний критерій)                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Є принаймні один епізод набрякlostі, болю або підвищеної чутливості в периферичному суглобі чи бурсі                                             |                   |
| <b>Крок 2. Достатній критерій</b> (якщо виявлено, можна класифікувати стан як подагру без застосування нижчезазначених критеріїв)                                                                                                                                                                                                                                                                            | Наявність кристалів МУН в ураженому суглобі чи бурсі або в тофусі                                                                                |                   |
| <b>Крок 3. Критерії</b> (мають бути застосовані, якщо достатнього критерію не виявлено)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                  | 1                 |
| <b>Клінічні</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                  |                   |
| Патерн утягнення суглобів/бурс при симптомному епізоді (епізодах)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Гомілковостопний суглоб або суглоби середньої частини стопи — склепіння (як складова частина епізоду моно- чи олігоартриту без втягнення І ПлФС) | 1                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Втягнення І ПлФС (як складова частина епізоду моно- чи олігоартриту)                                                                             | 2                 |
| <b>Особливості симптомів наявного коли-небудь епізоду</b> <ul style="list-style-type: none"><li>еритема над ураженим суглобом (повідомлено пацієнтом або зафіксовано лікарем)</li><li>неможливість терпіти доторкання й тиск на уражений суглоб</li><li>великі труднощі під час ходьби чи нездатність використовувати уражений суглоб</li></ul>                                                              | Одна характеристика<br>Дві характеристики<br>Три характеристики                                                                                  | 1<br>2<br>3       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                  |                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                  |                   |
| <b>Часова характеристика наявного коли-небудь епізоду</b><br>Наявність коли-небудь ≥2 ознак, незалежно від протизапальної терапії: <ul style="list-style-type: none"><li>розвиток максимального болю впродовж &lt;24 год</li><li>розрішення симптомів упродовж ≤14 днів</li><li>повна регресія симптомів (до вихідного рівня) між епізодами</li></ul>                                                        | Один типовий епізод<br>Типові епізоди, що повторюються                                                                                           | 1<br>2            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                  |                   |
| <b>Тофуси, що клінічно виявляються</b><br>Вузол із наявністю виділень або крейдоподібний під прозорою шкірою з вищєрозміщеною васкуляризацією, що локалізується в типових місцях: суглоби, вуха, bursa ліктьового відростка, подушечки пальців, сухожилля (наприклад, ахілловий сухожилло)                                                                                                                   | Наявні                                                                                                                                           | 4                 |
| <b>Лабораторні</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                  |                   |
| Сироватковий рівень сечової кислоти: вимірювання уриказним методом. В ідеалі аналіз має бути виконано в період, коли пацієнт не отримував уратознижувальної терапії та після завершення >4 тиж від початку епізоду (тобто під час міжприступного періоду); якщо можливо, аналіз має бути Perezдано з дотриманням цих умов. Повинен бути вибраний найвищий показник незалежно від часу проведення дослідження | <4 мг/дл (<0,24 ммоль/л)<br>6–8 мг/дл (0,36–0,48 ммоль/л)<br>8–10 мг/дл (0,48–0,60 ммоль/л)<br>≥10 мг/дл (≥0,60 ммоль/л)                         | -4<br>2<br>3<br>4 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                  |                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                  |                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                  |                   |
| Аналіз синовіальної рідини, отриманої з коли-небудь ураженого суглоба чи сумки (має бути проведений навченим фахівцем)                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Кристали МУН не виявлено                                                                                                                         | -2                |
| <b>Методи візуалізації</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                  |                   |
| Візуальні ознаки депозитів уратів у коли-небудь ураженому суглобі чи бурсі: ультразвукова ознака подвійного контуру чи демонстрація уратних депозитів за допомогою двоенергетичної комп’ютерної томографії                                                                                                                                                                                                   | Наявні (виявлені будь-яким методом)                                                                                                              | 4                 |
| Візуальні ознаки зумовленого подагрою пошкодження суглоба за даними звичайної рентгенографії кистей або стоп: демонстрація принаймні однієї ерозії. Ерозія визначена як кортикальний дефект зі склеротичною облямівкою й краями, що нависають, за винятком дистальних міжфалангових суглобів і ознаки «крила чайки»                                                                                          | Наявні                                                                                                                                           | 4                 |

| Таблиця 2. Діагностичні критерії ПФА                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Критерії                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                             |
| 1                                                                                                                                                        | Виявлення характерних кристалів ПФК дигідрату в тканинах або синовіальній рідині методом поляризаційної мікроскопії чи рентгенівської дифракції                                             |
| 2А                                                                                                                                                       | Виявлення моноклінних чи триклінних кристалів, що мають або не мають слабкої позитивної подвійної заломлюваності променя при поляризаційній мікроскопії з використанням компенсатора        |
| 2В                                                                                                                                                       | Наявність типового ХК на рентгенограмах                                                                                                                                                     |
| 3А                                                                                                                                                       | Гострий артрит, особливо колінних або інших великих суглобів                                                                                                                                |
| 3В                                                                                                                                                       | Хронічний артрит, особливо з утягненням колінних, кульшових, променевоzap’ястних, п’ясткових, ліктьових, плечових, п’ястково-фалангових суглобів, перебіг якого супроводжують гострі напади |
| Достовірний діагноз: критерій 1 або 2А + 2В.<br>Імовірний діагноз: критерій 2А або 2В.<br>Критерій 3А і 3В мають насторожувати лікаря щодо можливої ПФА. |                                                                                                                                                                                             |



# Практичні аспекти диференційної діагностики кристал-індукованих артритів

Продовження. Початок на стор. 62.

мікроскопії. При цьому діагноз подагри не виключає наявності хвороби депонування кристалів ПФК. Своєчасна діагностика ПФА дає змогу запобігти прогресуванню деструкції хряща, пов'язаної з кальцифікацією.

**Кристали ОФК та їх депонування** патогенетично пов'язані з ОА, кальцинуючим тендинітом, гострим кристалічним артритом і атеросклерозом. Також ці кристали виявляють у синовіальній рідині при тяжкому деструктивному ОА й асептичному некрозі головки стегнової кістки набагато частіше, ніж кристали ПФК [4]. Так, феномен мінералізації хряща трапляється в 92% випадків у хворих на ОА у пізніх стадіях і в усіх хворих з асептичним некрозом. Кристали кальцію визначають у синовіальній рідині в 65% випадків гонартрозу [17], їх із високою частотою виявляють у гіаліновому хрящі при ОА, а також у 100% пацієнтів у суглобовому хрящі при проведенні операції тотального ендопротезування [9, 14]. Останнім часом з'явилися дані досліджень, які свідчать, що кристали ОФК не тільки є «мовчазними свідками» суглобових подій, а й беруть активну участь у патогенезі ОА [19].

Найкращою ілюстрацією потенційно деструктивного характеру кристалів ОФК є синдром Мілуокі (Milwaukee) — тяжке дегенеративне ураження великих суглобів, зазвичай плечових, зумовлене відкладенням кристалів ОФК. Цю патологію нерідко описували під іншими назвами: «сенільна деструктивна артропатія», «артропатія з розривом сухожиль обертальної манжети плеча» тощо. У синовіальній рідині таких пацієнтів виявляють численні скупчення кристалів апатиту, які, на думку D.J. McCarty, є причиною цієї патології [16]. Синдром Мілуокі частіше розвивається у жінок 70 років і старше й характеризується болем, припуханням і прогресуючим порушенням функції суглоба. Біль зазвичай посилюється в нічний час і за умови навантаження на суглоб. Відзначають виражену припухлість суглоба, зумовлену випотом, що поширюється при ураженні плечового суглоба в піддельтоподібний простір, а також нестабільність суглоба. Деструктивні зміни зачіпають усі суглобові структури: періартикулярні тканини, зв'язки, хрящ, кістку. Ураження буває двостороннім; окрім плечового суглоба, аналогічні зміни описували в інших

великих суглобах, частіше — в колінному й кульшовому.

Найчастішою маніфестною формою ОФК-артропатії є гострий кальцифікуючий періартрит. Епізод гострого тендиніту може бути спровокований травмуванням сухожилля, фізичним навантаженням або яким-небудь соматичним захворюванням, у результаті чого відбувається вихід кристалів із кальцината в товщу сухожилля й навколишні тканини з розвитком бурхливої запальної реакції внаслідок фагоцитозу кристалів. При локалізації кальцината в плечовому суглобі розвивається гострий тендиніт надостного м'яза, субакроміальний бурсит. Також може розвиватися періартрит ліктьового, променевоzap'ястного й колінного суглобів [9].

Хронічні форми відкладення кристалів ОФК зазвичай асоціюються з ОА, формуючи особливий фенотип захворювання [19]. Клінічно дегенерація суглобового хряща, зумовлена відкладенням кальційумісних кристалів, відрізняється від такої при первинному ОА. Якби кристали були простим епіфеноменом дегенерації хряща, їх виявляли б у суглобах, які найчастіше уражаються при первинному ОА, тобто в колінних, кульшових, дрібних суглобах кистей. І навпаки, хвороба депонування кристалів ОФК частіше уражає нетипові для первинного ОА суглоби — плечові, променевоzap'ястні, ліктьові. Наявність кристалів у суглобовій (випітній) рідині асоціюється з тяжкою дегенерацією суглобового хряща. Обговорюють питання про те, що є причиною, а що наслідком: відкладення кристалів або дегенерація хряща. Дослідження на тваринах додатково підтверджують патогенну роль кристалів ОФК при ОА. Так, введення кристалів ОФК у колінні суглоби мишей індукують синовіт, деградацію хрящової тканини й апоптоз хондроцитів. Точний механізм пошкодження суглобового хряща кальційумісними кристалами не відомий, але окремі елементи патогенного впливу охоплюють кристал-індуковане підвищення експресії інтерлейкіну-1 та інтерлейкіну-6, активацію остеокластогенезу, здатність індукувати матричні металопротеїнази, стимулювання синтезу простагландинів, активацію фібробластоподібних синовіоцитів [19]. Доведено, що саме фібробластоподібні синовіоцити експресують гени, які провокують патологічну кальцифікацію.

Дуже часто кристали ПФК і ОФК присутні в хрящі одночасно. Різниця між ними в тому, що кристали ОФК, як правило, виявляються при ОА, особливо

в термінальних стадіях, часто утворюються й відкладаються в періартикулярних тканинах, а кристали ПФК утворюються виключно в хрящі.

Крім того, кристали ПФК візуалізуються за допомогою світлового та поляризаційного мікроскопа, рентгенологічно й ультразвукографічно в хрящі. Кристали ОФК такими способами візуалізувати неможливо. Тому, якщо візуалізується кальцифікація хряща (саме хряща, а не періартикулярних тканин), можна з великою впевненістю вважати, що пацієнт має хворобу депонування кристалів ПФК [1].

У певного відсотка випадків у хворих з ОА виявляють кристали ПФК без феномена ХК. І хоча відсутність ХК не виключає діагноз ПФА, складно діагностувати хворобу відкладання кристалів ПФК без виявлення власне депозитів у органі-мішені — хрящі. Більшість дослідників вважає, що діагноз ПФА необхідно встановлювати й таким хворим. Кристали ПФК на відміну від кристалів ОФК не є наслідком ОА. Виявлення навіть одного такого кристала в синовіальній рідині є діагностично значущим. Тому будь-яку синовіальну рідину, отриману із запаленого суглоба від пацієнта з недиференційованим діагнозом, особливо з колінних і променевоzap'ястних суглобів хворих літнього віку, необхідно піддавати рутинному дослідженню на кристали ПФК і МУН.

У таблиці 3 представлено диференційні відмінності гострих мікрокристалічних нападів — подагричного артрити, гострого артрити, спричиненого депонуванням кристалів ПФК і кристалів ОФК.

Правильна диференційна діагностика та правильне встановлення діагнозу мікрокристалічних артритів дасть змогу безпомилково призначити терапію й уникнути руйнівної дії кристалів на суглобові тканини.

## Література

- Барскова В.Г. Диагностика болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция (пирофосфатной артропатии) // Русский медицинский журнал. — 2012. — № 7. — С. 350-353.
- Барскова В.Г. Диагностика подагрического артрита // Русский медицинский журнал. — 2011. — № 19 (10). — С. 614-617.
- Барскова В.Г., Ильина А.Е., Семенова Л.А. и др. Пирофосфатная артропатия — ревматологический синдром «айсберга»: время для переоценки значения в патологии суставов // Современная ревматология. — 2010. — № 2. — С. 5-11.
- Дубиков А.И., Кабалык М.А., Перикеева Т.Ю. и др. Феномен микрокристаллизации хряща при коксартрозе и асептическом некрозе головки бедренной кости // Научно-практическая ревматология. — 2012. — № 5 (54). — С. 37-41.
- Елисеев М.С. Поражение позвоночника при подагре // Русский медицинский журнал. — 2016. — № 24 (2). — С. 85-89.
- Елисеев М.С., Владимиров С.А. Распространенность и клинические особенности подагры и болезни депонирования пирофосфата кальция у пациентов с острым артритом // Научно-практическая ревматология. — 2015. — № 53 (4). — С. 375-378.
- Насонова В.А., Захарова М.М., Барскова В.Г. и др. Выявление кристаллов моноурата натрия в биоптатах слизистой оболочки желудка у больных подагрой // Терапевт. архив. — 2004. — № 76 (6). — С. 47-51.
- Носков С.М., Дыбин С.Д., Цурко В.В. Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (пирофосфатная артропатия) // Лечащий врач. — 2013. — № 4. — С. 12-18.
- Носкова Т.С., Широкова К.Ю., Бахтиярова Т.И., Филимонова Н.С. Болезни отложения кристаллов кальция: клиника и лечения // Клиническая геронтология. — 2012. — № 18 (3-4). — С. 59-63.
- Цурко В.В., Носков С.М. Остеоартроз с кристаллами пирофосфата кальция: клиника и лечение // Лечебное дело. — 2014. — № 2. — С. 18-23.
- Шостак Н.А. Пирофосфатная артропатия — подходы к диагностике // РМЖ «Медицинское обозрение». — 2015. — № 25. — С. 1518-1519.
- Doherty M. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal-associated arthropathy. In: Hochberg M. (ed.). Rheumatology. Edinburgh: Mosby, 2003; 1937-50.
- Falsetti P., Frediani B., Acciai C., et al. Ultrasonographic study of Achilles tendon and plantar fascia in chondrocalcinosis. J Rheumatol. 2004; 31: 2242-2250.
- Fuerst M., Bertrand J., Lammers L., et al. Calcification of articular cartilage in human osteoarthritis. Arthritis Rheum. 2009; 60: 2694-2703.
- Liote F., Ea H.-K. Clinical implications of pathogenic calcium crystals. Curr. Opin. Rheumatol. 2014; 26 (2): 192-196.
- McCarty D.J., Halverson P.B., Carrera G.F., et al. Milwaukee shoulder — association of microspheroids containing hydroxyapatite crystals, active collagenase, and neutral protease with rotator cuff defects. I. Clinical aspects. Arthritis Rheum. 1981; 24: 464-473.
- Nalbant S., Martinez J.A., Kitumnuaypong T., et al. Synovial fluid features and their relations to osteoarthritis severity: new findings from sequential studies. Osteoarthritis Cartilage. 2003; 11: 50-54.
- Pascual E., Ordonez S. Orderly arrayed deposit of urate crystals in gout suggest epitaxial formation (letter). Ann Rheum Dis. 1998; 57: 255.
- Stack J., McCarthy G. Basic calcium phosphate crystals and osteoarthritis pathogenesis: novel pathways and potential targets. Curr. Opin. Rheumatol. 2016; 28 (2): 122-126.
- Zhang W., Doherty M., Bardin T., et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. Ann Rheum Dis. 2011; 70: 563-70.

| Таблиця 3. Клінічні особливості та диференційні відмінності гострих мікрокристалічних нападів |                                                            |                                                                                                                               |                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Показники                                                                                     | Подагра (хвороба відкладання кристалів МУН)                | Хвороба депонування кристалів ПФК                                                                                             | Хвороба депонування кристалів ОФК                                                          |
| Стать                                                                                         | Здебільшого чоловіки                                       | Чоловіки й жінки                                                                                                              | Жінки                                                                                      |
| Вік                                                                                           | Переважає старше 40 років                                  | Жінки старше 60 років                                                                                                         | Різний вік, нерідко до 40 років                                                            |
| Найчастіша локалізація у разі гострих нападів                                                 | І ПлФС                                                     | Колінний, променевоzap'ястний суглоби, рідше — плечові, гомілковостопні, ліктьові, кульшові                                   | Плечовий суглоб, а також ліктьовий і колінний, загалом найчастіше періартрити цих суглобів |
| Виразність запального компонента                                                              | Значно виражена                                            | Значно виражена                                                                                                               | Виражена                                                                                   |
| Тривалість запального процесу                                                                 | Здебільшого 7-14 днів, із можливим самостійним розрешенням | Пік запальних явищ — 24-48 год із подальшим розрешенням через 3-5 днів; у разі «малих нападів» — із розрешенням через 3-5 год | Повільний початок, повільний регрес упродовж декількох тижнів                              |
| Синовіальна рідина                                                                            | Кристали МУН                                               | Кристали ПФК                                                                                                                  | Кристали не візуалізуються                                                                 |
| Рентгенографія                                                                                | «Штамповані» ерозії-пробійники, «щурачі укуси»             | Хондрокальциноз                                                                                                               | Періартикулярні кальцинати                                                                 |



О.Б. Яременко, Н.Х. Йорданова, кафедра внутрішніх хвороб стоматологічного факультету, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ;  
Т.М. Кучеровська, відділ біохімії вітамінів і коензимів, Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, м. Київ

# Можливості оптимізації застосування метаболічних кардіопротекторів у хворих на гострий інфаркт міокарда зі стійкою елевацією сегмента ST

Серцево-судинні захворювання, зокрема гострий інфаркт міокарда (ГІМ), незважаючи на значний прогрес у діагностиці та лікуванні, залишаються на першому місці серед причин смертності та втрати працездатності як в Україні, так і у світі (Стрес і хвороби системи кровообігу, 2015; A.S. Go, 2014). Одним із найважливіших завдань фармакотерапії ГІМ з елевацією сегмента ST (ГІМелST), виконання якого здатне покращити наслідки захворювання, вважається максимально можливе збереження маси життєздатного міокарда (G. Heusch, 2012). Цього можна досягти шляхом застосування процедур механічного та хімічного відкриття артерії, що зумовила інфаркт, і лікарських засобів із кардіопротекторними властивостями (D.J. Hausenloy, 2013; H.M. Piper, 2012).



О.Б. Яременко

Відкриття нових патофізіологічних складових процесу ішемічно-реперфузійного пошкодження привело до появи нових фармакологічних засобів кардіопротекції (цикло-спорин-А, ексенатид, абсиксимаб, еритропоетин тощо) та кращого розуміння кардіопротекторної дії вже відомих (метопролол, глюкозо-інсуліно-калієва суміш). Ефекти більшості зазначених метаболічних кардіопротекторів (МК) опосередковані їхньою здатністю впливати на якийсь один із багатьох патофізіологічних механізмів: абсиксимаб і мелатонін блокують нейтрофіл- та тромбоцит-опосередковане пошкодження клітин, глюкозо-інсуліно-калієва суміш і натрійуретичний пептид зменшують перевантаження клітин кальцієм, аденозин та ексенатид зменшують оксидативний стрес (A. Dominguez-Rodriguez, 2014). Хоча в експериментальних дослідженнях ці препарати зменшували розмір некрозу міокарда, проте не виправдали сподівань у клінічних дослідженнях: смертність хворих та довгостроковий прогноз достовірно не змінювалися (P.Z. Gerczuk, 2012). Зважаючи на багатовекторність і різноспрямованість патофізіологічних процесів в організмі людини під час розвитку ГІМелST, можна припустити, що більшість МК із «точковим» механізмом дії просто не можуть повною мірою реалізувати свій кардіопротекторний потенціал або ж їхній вплив на метаболічні процеси виявляється спотвореним. Показовим прикладом є застосування аргініну: хоча були всі підстави очікувати позитивних ефектів від його призначення, останній метааналіз клінічних досліджень із пероральним додаванням аргініну до стандартної терапії хворим на ГІМ показав відсутність його достовірного впливу на смертність (T. Sun, 2009) чи навіть спостерігалась асоціація з її зростанням (S.P. Schulman, 2006). Тому логічним видається припущення, що чим ширший спектр механізмів дії МК, тим вища ймовірність отримання позитивного ефекту від його призначення в клінічних умовах. Серед МК рослинного походження прикладом такого препарату може бути кверцетин, який у клінічних дослідженнях не тільки зменшував розмір некрозу, а й позитивно впливав на комбіновану кінцеву точку (загальна смертність, нефатальний ГІМ, госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії) впродовж трирічного спостереження (А.А. Мойбенко, 2008). На тлі лікування кверцетином також спостерігали зниження інтенсивності та частоти ангінозних нападів, меншу частоту застосування наркотичних анагетиків, розвитку атріовентрикулярних блоkad і небезпечних шлуночкових аритмій, покращення постінфарктного ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) та функції нирок у хворих на ГІМ та серцеву недостатність (СН) (О.М. Пархоменко, 2004, 2010). Такий позитивний вплив кверцетину пов'язують із його здатністю чинити потужну антиоксидантну дію, зменшувати швидкість апоптозу, захищати ДНК, модулювати активність синтази оксиду азоту (NOS) та підвищувати рівень NO в плазмі й тканинах, пригнічувати активність мембранозв'язаних ліпоксигеназ, нейтрофілів та макрофагів (M. Akhlaghi, 2012; H.B. Jin, 2012; H. Liu, 2014). Водночас результати нещодавніх досліджень in vitro свідчать, що біологічні ефекти кверцетину можуть бути різноспрямованими й полягати, з одного боку, в пригніченні апоптозу, протизапальній дії та захисті від оксидативного стресу, а з другого — в прооксидантному ефекті, індукції апоптозу, зупинці клітинного циклу, антипроліферативній та мутагенній дії (А.А. Mahbub, 2013; K.J.A. Lemmens, 2014).

Реалізація того чи іншого напрямку дії препарату залежить від активності процесів його метилювання, глюкуронідації, сульфування з утворенням активних метаболітів (F. Perez-Vizcaino, 2009) та від індивідуального метаболічного тла — стану ендогенних систем кардіопротекції (G. Heusch, 2013). Одним із ключових, інтегральних маркерів персонального біохімічного «портрета» пацієнта вважають амінокислотний спектр плазми (АСП) крові (C. Bachmann, 2008; Y.-M. Go, D.P. Jones, 2011; W. Xie, 2013), оскільки амінокислоти є як субстратами біохімічних реакцій, так і регуляторами активності ферментів. Наприклад, показано, що зміни рівнів проліну, гліцину, серину та фенілаланіну дають змогу з високою точністю прогнозувати раннє відторгнення серцевого трансплантата (М. Тао, 2013), а розвиток ендотеліальної дисфункції та патологічного ремоделювання ЛШ під час ГІМ асоціюється з дефіцитом глутатіону, який синтезується з гліцину, серину та глутамінової кислоти (T. Kobayashi, 2010; Y. Watanabe, 2013).

Отже, є теоретичні підстави припускати, що аналіз АСП у хворих на ГІМелST може бути корисним для ідентифікації пацієнтів, у яких слід очікувати найбільшого позитивного ефекту від призначення МК.

**Метою** нашої роботи є дослідження значущості показників АСП у прогнозуванні отримання позитивного ефекту від призначення МК у хворих на ГІМелST.

## Матеріали та методи

Робота ґрунтується на проспективному обстеженні 85 хворих на ГІМелST віком від 34 до 74 років (середній вік  $60,1 \pm 8,9$  року), серед яких було 59 (69,4%) осіб чоловічої статі. Усі хворі перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні для хворих на інфаркт міокарда Київської міської клінічної лікарні № 3 у період із жовтня 2006 по червень 2011 року. Діагноз ГІМелST встановлювали на підставі клінічних, електрокардіографічних (ЕКГ) та біохімічних критеріїв згідно з «Протоколом надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом з елевацією ST (інфарктом міокарда із зубцем Q)» (Наказ МОЗ України № 436 від 3 липня 2006 року) та рекомендаціями Європейської кардіологічної асоціації (F. Van de Werf, 2008). Середній час від появи перших симптомів захворювання до моменту госпіталізації становив  $12,7 \pm 9,1$  год, тривалість стаціонарного лікування — у середньому  $22,1 \pm 8,1$  доби.

Критеріями залучення пацієнтів у дослідження були підтверджений діагноз ГІМелST у перші 3 доби від появи перших симптомів, вік до 74 років та письмова інформована згода пацієнтів на участь у дослідженні.

Критеріями незалучення пацієнтів у дослідження були проведення реваскуляризаційної терапії, наявність постійної форми фібриляції передсердь, гемодинамічно значущих вад клапанів серця, гострої лівошлуночкової недостатності (ЛШН) IV стадії за класифікацією T. Killip і J. Kimball (1969) у день госпіталізації, хронічної СН (ХСН) IIБ-III стадії, цукрового діабету (ЦД) I типу або тяжкої форми ЦД 2 типу в стадії декомпенсації, хронічного обструктивного захворювання легень, бронхіальної астми, хронічної супутньої патології інших внутрішніх органів у стадії декомпенсації, рівень гемоглобіну  $<100$  г/л, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)  $<30$  мл/хв. Невключення в дослідження хворих після реваскуляризаційної терапії обумовлено різко вираженими

змінами АСП, які спостерігали після такого лікування; крім того, навіть сьогодні не менш як третина хворих із ГІМелST з різних причин не отримують реперфузійної терапії, і для них питання збереження життєздатності ішемізованого міокарда залишається особливо актуальним.

Пацієнти отримували медикаментозне лікування, яке включало ацетилсаліцилову кислоту, тієнопіридини, гепарини,  $\beta$ -адреноблокатори, нітрати, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, статини, симптоматичну терапію.

Усім хворим у день госпіталізації та на десяту добу виконували ехокардіографію з використанням ультразвукової системи ALOKA SSD-1700 (Японія) за загальноприйнятою методикою (Х. Фейгенбаум, 1999). У разі фракції викиду ЛШ  $\leq 40\%$  діагностували систолічну дисфункцію ЛШ (СДЛШ). Порушення регіонарної скоротливості оцінювали кількісно за індексом регіонарної скоротливості ЛШ (ІРСЛШ).

Стійку/пізню ЛШН діагностували на третю добу госпітального періоду та пізніше за класифікацією T. Killip і J. Kimball (1969). Окремо виділяли групу ішемічних ускладнень (рання постінфарктна стенокардія та/або рецидив ГІМ) та аритмічних ускладнень (шлуночкова екстрасистолія високих градацій (III-V класи), шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків).

В усіх пацієнтів дослідили вміст вільних амінокислот у плазмі венозної крові в день госпіталізації методом іонообмінної рідинно-колонкової хроматографії з використанням автоматичного амінокислотного аналізатора моделі AAA-339 фірми Mikrotechna (Чехія) за класичною методикою Штейна й Мура (Т.Д. Козаренко, 1975).

Усіх хворих було рандомізовано за принципом послідовності госпіталізації в дві групи: основну групу ( $n=51$ ) та групу порівняння ( $n=34$ ). В основній групі (група кверцетину) хворим, окрім стандартної медикаментозної терапії, додатково призначали внутрішньовенну (в/в) форму інгібітора 5-ліпоксигенази кверцетину «Корвітин» (виробництва ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ») за схемою: початкову дозу — 0,5 г препарату, розчиненого в 50 мл 0,9% розчину NaCl, вводили в/в крапельно впродовж 30-45 хв, далі інфузію повторювали через 2 і 12 год у тій самій дозі. На другу й третю добу препарат вводили інфузійно по 0,5 г з інтервалом 12 год, на четверту й п'яту добу — в дозі 0,5 г з інтервалом 24 год. У групі порівняння призначали лише базисні препарати. Сформовані групи не відрізнялися за вихідними демографічними клініко-анамнестичними та лабораторно-інструментальними даними й частотою призначення базових медикаментозних засобів.

Головним критерієм відповіді на лікування вважали зміну маси життєздатного міокарда — динаміку ІРСЛШ з першої (ІРСЛШ1) по десяту добу (ІРСЛШ10) госпітального періоду:  $\Delta\text{ІРСЛШ} = \text{ІРСЛШ1} - \text{ІРСЛШ10}$ . Зниження ІРСЛШ на десяту добу на мінімальну величину  $\Delta\text{ІРСЛШ} = 1/16$  ( $=0,0625$ ) означало перехід одного акінетичного сегмента ЛШ у стан гіпокінезу або одного гіпокінетичного сегмента в стан нормокінезу. Показник  $\Delta\text{ІРСЛШ} \geq 0,0625$  оцінювали як маркер позитивної відповіді на лікування. Хворі з  $\Delta\text{ІРСЛШ} < 0,0625$ , тобто з відсутністю динаміки чи негативною динамікою ІРСЛШ, сформували підгрупи «невідповідачів».

Продовження на стор. 66.



О.Б. Яременко, Н.Х. Іорданова, кафедра внутрішніх хвороб стоматологічного факультету,  
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ;  
Т.М. Кучмеровська, відділ біохімії вітамінів і коензимів, Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, м. Київ

## Можливості оптимізації застосування метаболічних кардіопротекторів у хворих на гострий інфаркт міокарда зі стійкою елевацією сегмента ST

Продовження. Початок на стор. 65.

Було застосовано методи описової статистики, не-параметричного кореляційного аналізу, міжвибіркового порівнянь (з обчисленням критеріїв  $\chi^2$ , Манна-Уїтні та Уїлкоксона), логістичний регресійний аналіз (із розрахунком відношення шансів (ВШ) та 95% довірчого інтервалу – ДІ) та ROC (Receiver Operator Characteristic) аналіз (з оцінкою площі під ROC-кривою – AUC).

### Результати й обговорення

Позитивну динаміку ІРСЛШ (група відповідачів) спостерігали у 60,8% хворих, яким призначали кверцетин, порівняно з 38,2% хворих у групі порівняння ( $p<0,05$ ). У відповідачів у групі кверцетину значно рідше виявляли в анамнезі ХСН порівняно з невідповідачами цієї групи (45,2 проти 75,0%,  $p<0,05$ ). У групі порівняння відповідачі та невідповідачі за демографічними й анамнестичними даними вірогідно не відрізнялися. Підгрупи відповідачів та невідповідачів не відрізнялися за кількістю хворих, госпіталізованих у перші 12 год від моменту виникнення перших симптомів захворювання: у групі кверцетину – 64,6 та 70,0% відповідно ( $p=0,685$ ), у групі порівняння – 46,2 та 57,1% ( $p=0,533$ ). Не було також виявлено статистично значущих відмінностей за кількістю хворих, госпіталізованих у ранні строки, між підгрупами відповідачів та невідповідачів, які отримували різне лікування.

Підгрупи відповідачів та невідповідачів у групах кверцетину та порівняння не відрізнялися за частотою передньої локалізації ГІМ, частотою призначення наркотичних засобів у день госпіталізації, часом від виникнення перших симптомів захворювання до моменту госпіталізації, величинами систолічного та діастолічного артеріального

тиску (АТ), частотою випадків синусової тахікардії. За частотою реєстрації порушень ритму та провідності в день госпіталізації не було виявлено статистичних відмінностей між відповідачами та невідповідачами як у межах однієї групи, так і в разі порівняння підгруп хворих різних груп. За ЕКГ-показниками пошкодження міокарда в день госпіталізації підгрупи невідповідачів і відповідачів у групах з однаковим лікуванням також не відрізнялися.

Аналіз клінічних даних показав, що у невідповідачів групи кверцетину достовірно частіше спостерігали ускладнений перебіг захворювання порівняно з відповідачами цієї групи (рис. 1).

Міжгруповий аналіз виявив, що за частотою стійкої/пізньої ЛШН відповідачі групи кверцетину достовірно відрізнялися від відповідачів групи порівняння (12,9 проти 53,9% відповідно,  $p<0,05$ ). Наведені дані про гірший клінічний перебіг ГІМ зі стійкою елевацією ST у невідповідачів у групі, де призначали кверцетин, можуть свідчити про недоцільність призначення цього препарату певній категорії хворих і, відповідно, необхідність розроблення методів передбачення результатів такої фармакотерапії.

За вихідними рівнями амінокислот невідповідачі та відповідачі групи кверцетину достовірно не відрізнялися між собою. У відповідачів групи порівняння спостерігали достовірно вищу сумарну аміноацидемію ( $52,66\pm 13,53$  мг/дл) порівняно з невідповідачами своєї групи ( $33,33\pm 21,51$  мг/дл,  $p<0,05$ ), відповідачами групи кверцетину ( $36,47\pm 19,50$  мг/дл,  $p<0,05$ ) та здоровими особами ( $28,34\pm 8,31$  мг/дл,  $p<0,001$ ) за рахунок достовірно вищих рівнів більшості амінокислот.

Аналіз амінокислотних співвідношень (у яких чисельник і знаменник були представлені вихідним субстратом та кінцевим продуктом однієї хімічної реакції або в яких

амінокислоти були пов'язані конкурентними взаємовідносинами за систему транспорту в клітину) виявив, що у відповідачів групи кверцетину порівняно зі здоровими особами були значно вищими вихідні співвідношення глутамін/аргінін ( $5,52\pm 4,34$  і  $2,19\pm 1,45$  відповідно,  $p<0,001$ ) і глутамінова кислота / аспарагінова кислота ( $7,78\pm 4,13$  і  $3,62\pm 1,57$ ,  $p<0,001$ ), тоді як у невідповідачів цієї групи різниці зі здоровими особами не було.

Під час проведення субаналізу АСП залежно від часу госпіталізації встановлено, що в групах кверцетину та порівняння рання госпіталізація ( $\leq 12$  год) асоціювалася з тенденцією до меншої сумарної аміноацидемії за рахунок менших абсолютних концентрацій майже всіх амінокислот порівняно з пізньою госпіталізацією ( $>12$  год). При цьому статистично значущими були такі відмінності: у групі кверцетину – рівнів аргініну ( $1,236\pm 0,768$  мг/дл у хворих із ранньою госпіталізацією проти  $2,058\pm 0,951$  мг/дл у хворих із пізньою госпіталізацією,  $p=0,015$ ), орнітину ( $1,574\pm 0,930$  мг/дл проти  $2,182\pm 0,748$  мг/дл відповідно,  $p=0,041$ ) та аланіну ( $4,149\pm 2,270$  мг/дл проти  $5,897\pm 2,492$  мг/дл,  $p=0,028$ ). У групі порівняння всі відмінності рівнів амінокислот були статистично недостовірними. У групі кверцетину відповідачі, госпіталізовані в ранні строки, відрізнялися меншими рівнями аргініну ( $1,003\pm 0,680$  мг/дл), серину ( $1,370\pm 0,711$  мг/дл) та проліну ( $0,910\pm 0,717$  мг/дл), а також меншою величиною співвідношення фенілаланін/тирозин ( $1,48\pm 0,63$ ) порівняно з невідповідачами, госпіталізованими в такий самий часовий період ( $1,555\pm 0,796$  мг/дл,  $p=0,027$ ;  $2,000\pm 0,722$  мг/дл,  $p=0,041$ ;  $2,152\pm 1,805$  мг/дл,  $p=0,009$ ;  $2,23\pm 0,55$ ,  $p=0,009$  відповідно). У групі порівняння відповідачі та невідповідачі, госпіталізовані в ранні строки, не мали значущих відмінностей за вихідними значеннями показників АСП, так само як і відповідачі та невідповідачі різних груп, госпіталізовані пізніше 12 год.

За даними логістичного регресійного аналізу, позитивну відповідь на лікування в групі кверцетину з більшою ймовірністю спостерігали у хворих із відсутністю ХСН в анамнезі, без ознак гострої ЛШН у день госпіталізації, з меншими вихідними значеннями кінцево-діастолічного індексу (КДІ), кінцево-систолічного індексу (КСІ), ІРСЛШ (рис. 2).

Згідно з результатами багатофакторного логістичного регресійного аналізу з покроковим виключенням показників та ROC-аналізу вихідне співвідношення фенілаланін/тирозин виявилось єдиним амінокислотним маркером, що корелював із результатом лікування хворих у групі кверцетину незалежно від наявності інших чинників, за якими достовірно відрізнялися підгрупи відповідачів і невідповідачів цієї групи (табл.).

ROC-аналіз виявив добру якість логістичної регресійної моделі з включенням співвідношення фенілаланін/тирозин для прогнозування позитивної відповіді на лікування в групі кверцетину (табл.). Значення співвідношення фенілаланін/тирозин  $\leq 2,06$  (95%ДІ 1,29-2,06) у плазмі крові в день госпіталізації характеризувалося чутливістю (81,8%) і специфічністю (71,4%) у прогнозуванні позитивної відповіді у хворих, які отримують кверцетин (рис. 3).

Отже, величина співвідношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові виявилася незалежним предиктором отримання позитивної відповіді на лікування кверцетином у хворих на ГІМелСТ. Подальший аналіз клінічного матеріалу та літературних даних дав змогу сформулювати гіпотезу про значення співвідношення фенілаланін/тирозин як маркера стану ендогенних механізмів кардіопротекції та уявити патогенетичні механізми, що можуть лежати в основі знайдених закономірностей.

С. Murr і співавт. (2014) у когортному дослідженні LURIC за участю 1196 пацієнтів, спрямованих на коронарографію, виявили вірогідно більші величини співвідношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові хворих

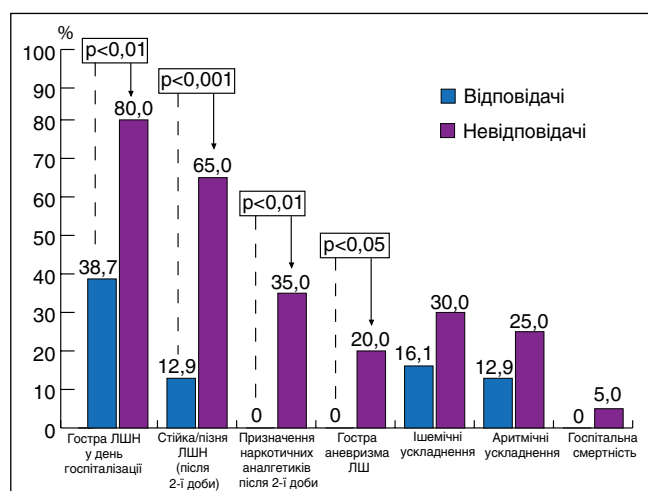


Рис. 1. Частота розвитку ускладнень ГІМелСТ упродовж госпітального періоду у хворих, яким призначали кверцетин, залежно від відповіді на лікування

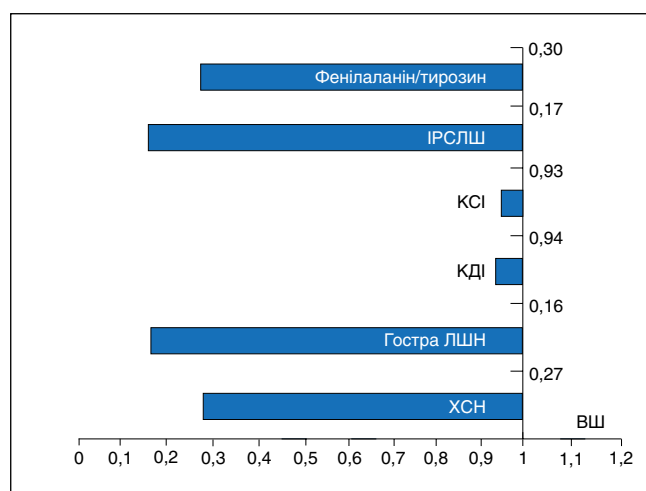


Рис. 2. Залежність розвитку позитивної відповіді на призначення кверцетину від анамнестичних, клініко-інструментальних та лабораторних предикторів: значення ВШ за результатами однофакторного логістичного регресійного аналізу

| Таблиця. Результати багатофакторного логістичного регресійного та ROC-аналізу розвитку позитивної відповіді на лікування у хворих групи кверцетину залежно від вихідного співвідношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові |                           |                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|
| Багатофакторні моделі зі співвідношенням фенілаланін/тирозин                                                                                                                                                               | ВШ (95% ДІ)               | AUC (95% ДІ)           |
| Модель 1: стенокардія напруження, ХСН, попередні ГІМ, ЦД, куріння                                                                                                                                                          | 0,301***<br>(0,099-0,913) | 0,797<br>(0,630-0,912) |
| Модель 2: вік, стать, локалізація ГІМ, час від початку симптомів до моменту госпіталізації, гостра ЛШН у 1-й день                                                                                                          | 0,211***<br>(0,064-0,691) | 0,885<br>(0,734-0,967) |
| Модель 3: вихідні кількість лейкоцитів, ШОЕ, загальний білок крові                                                                                                                                                         | 0,317***<br>(0,109-0,920) | 0,740<br>(0,564-0,873) |
| Модель 4: ХСН, гостра ЛШН, рання СДЛШ у 1-й день, вихідні ШКФ та рівень сечовини в плазмі крові                                                                                                                            | 0,275***<br>(0,084-0,897) | 0,849<br>(0,672-0,953) |

Примітки: \*\*  $p<0,01$ ; \*\*\*  $p<0,001$  – для коефіцієнта  $\chi^2$  відповідної багатофакторної моделі логістичної регресії; \*  $p<0,05$  – рівень статистичної значущості власного коефіцієнта для співвідношення фенілаланін/тирозин у відповідній багатофакторній логістичній регресійній моделі.

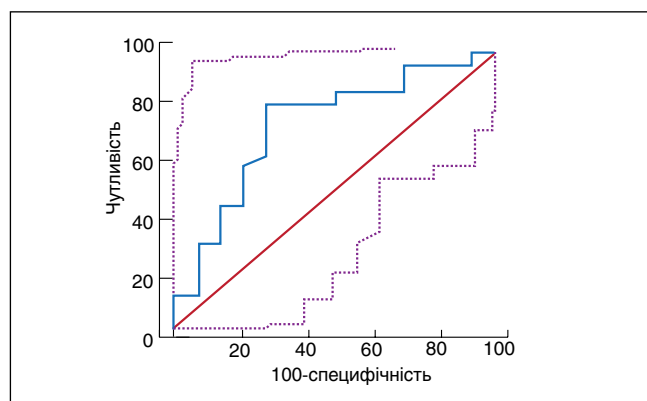


Рис. 3. ROC-крива залежності позитивної відповіді на лікування кверцетином від вихідного співвідношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові хворих на ГІМелСТ



із великовогнищевим ГІМ порівняно з пацієнтами з дрібновогнищевим ГІМ і кореляцію величини співвідношення з індексом маси тіла, систолічним та діастолічним АТ і ШКФ (С. Murr, 2014). Відповідно до сучасних уявлень співвідношення фенілаланін/тирозин характеризує інтенсивність синтезу допаміну ниркового походження (з властивими йому натрійуретичним та діуретичним ефектами), активність запальної реакції та біодоступність тетрагідробіоптерину ( $\text{BH}_4$ ) — кофактора багатьох ферментів, зокрема ендотеліальної NOS, що відіграють ключову роль у збереженні життєздатності кардіоміоцитів (A. Ferreira, 2000; U. Lichter-Konecki, 1999; H. Mangge, 2013; С. Murr, 2014). Наведені дані дають підстави припустити, що співвідношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові може відбивати стан ендогенних механізмів кардіопротекції (фрагмент індивідуального біохімічного «портрета» пацієнта) та справляти незалежний вплив на перебіг ГІМелСТ.

З огляду на отримані нами дані про величину співвідношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові  $\leq 2,06$  як незалежного предиктора ефективності кверцетину та припущення про універсальність цього маркера стану ендогенних механізмів кардіопротекції, проведено аналіз перебігу ГІМелСТ у 92 хворих залежно від величини вказаного співвідношення. Пацієнтів розподілили на дві клінічні групи: до І групи увійшли хворі, у яких вихідне співвідношення фенілаланін/тирозин дорівнювало  $\leq 2,06$  ( $n=67$ ), до ІІ — хворі з величиною цього співвідношення  $>2,06$  ( $n=25$ ). Усі пацієнти отримували базисне медикаментозне лікування й за його змістом істотно не відрізнялися. Крім базисного лікування, 39,1% хворих додатково отримували кверцетин (у І групі — 22 (32,8%), у ІІ — 14 (56,0%),  $p=0,056$ ), 33,7% хворих — 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат (у І групі — 24 (35,8%), у ІІ — 7 (28,0%),  $p=0,647$ ) згідно з офіційними схемами призначення. Хворі на ГІМелСТ зі значенням плазмового співвідношення фенілаланін/тирозин у день госпіталізації  $>2,06$  характеризувалися низкою достовірних відмінностей від альтернативної групи хворих: у них в анамнезі частіше траплялися стенокардія напруження, перенесений ГІМ, артеріальна гіпертензія та ХСН; у день госпіталізації у них частіше діагностували гостру ЛШН, синусову тахікардію (48,0 проти 25,4%,  $p=0,038$ ), був виразнішим запальний синдром (вище значення ШОЕ:  $17,3 \pm 13,3$  мм/год проти  $10,9 \pm 9,2$  мм/год,  $p<0,01$ ) та не була характерною гіпертензивна реакція; у них спостерігали гіршу динаміку сегментарної скоротливості ЛШ та значно більшу частоту ускладнень госпітального періоду (рис. 4).

Звичайно, не всі ці відмінності можна пояснити з позиції прямого причинно-наслідкового зв'язку, однак сучасні уявлення про роль фенілаланіну, тирозину та їх взаємозв'язку з кофактором конвертувального ферменту —  $\text{BH}_4$  у регуляції вільнорадикальних реакцій, продукції NO, відновленні функцій міокарда та ендотелію після гострих серцево-судинних подій дають змогу уявити можливі патогенетичні механізми, що лежать в основі знайдених закономірностей (G. Szabo, 2011; L. Rochette, 2013).

Як відомо, кверцетин реалізує один із найважливіших своїх кардіопротекторних ефектів через запобігання зниженню активності ендотеліальної та нейрональної NOS, що супроводжується зменшенням ендотеліальної та міокардіальної дисфункції в умовах окислювального стресу (S.R. Challa, 2011). Зважаючи на це, пацієнти з вищим вихідним співвідношенням фенілаланін/тирозин у плазмі крові ймовірно мають дефіцит  $\text{BH}_4$ , в умовах якого кверцетин не може реалізувати свій вплив на активність NOS повною мірою. У такій ситуації аргінін метаболізується переважно через посередництво аргінази з продукцією сечовини та через посередництво протеїн-аргінін-метилтрансферази з продукцією метильованих дериватів,

зокрема асиметричного диметиларгініну (АДМА), що посилює окислювальний стрес (J.K. Bendall, 2014). В експерименті метильовані деривати аргініну в умовах достатньої кількості субстрату (аргініну) зменшували продукцію NO через посередництво нейрональної NOS на 75 і 79%, а в разі дефіциту  $\text{BH}_4$  — на 100% (A.J. Cardounel, 2005). Відомо, що кверцетин здатен пригнічувати активність аргінази в умовах ГІМ (А.А. Мойбенко, 2008). Отже, можна припустити, що призначення кверцетину в ситуації дефіциту  $\text{BH}_4$  може погіршувати окислювальний стрес через різке підвищення концентрації АДМА, оскільки за умов зниження активності обох ферментів (NOS і аргінази) метаболізм аргініну відбувається переважно шляхом утворення метильованих дериватів. Підтвердженням цього припущення можна вважати наші дані про гірший клінічний перебіг захворювання в осіб, яких вважали невідповідачами на лікування кверцетином.

Отже, аналіз АСП у хворих на ГІМелСТ може давати клінічно значущу інформацію про стан ендогенних механізмів кардіопротекції та використовуватися для обґрунтованого застосування МК. Зокрема, кверцетин доцільно призначати пацієнтам, у яких співвідношення фенілаланін/тирозин становить  $\leq 2,06$ , адже лише за цих умов препарат здатен реалізувати свій потенціал збереження життєздатності ішемізованих кардіоміоцитів.

Підтвердження доцільності оцінки АСП з метою передбачення позитивної клінічної відповіді отримано нами й стосовно іншого МК — 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату. Встановлено, що позитивна відповідь (за тими самими критеріями, що й для кверцетину) корелювала, незалежно від інших чинників, із вихідним значенням співвідношення гомоцистеїн/метіонін ( $\text{ВШ}=0,22$ ;  $p=0,002$ ). Величина цього співвідношення  $\leq 0,33$  у день госпіталізації була чутливим (77,3%) та специфічним (77,8%) чинником прогнозування позитивної відповіді на лікування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом. Як і у випадку з кверцетином, це може бути зумовлено тим, що саме ці амінокислоти задіяні в процесах реалізації метаболічної дії цього препарату. Відомо, що 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат належить до групи похідних 3-гідроксипіридину, які є структурними аналогами сполук групи вітаміну  $\text{B}_6$  (піридоксол, піридоксаль, піридоксамін), дефіцит котрого асоціюється з гіпергомоцистеїнемією та є незалежним чинником ризику розвитку судинних захворювань (О.А. Obeid, 2005). У свою чергу, активна форма вітаміну  $\text{B}_6$  (піридоксаль-5-фосфат) є складовою частиною багатьох амінотрансфераз, зокрема цистатіонін- $\beta$ -синтази. Зазначене вище може бути поясненням того, що саме стан метаболізму сірководнежних амінокислот виявився потужним маркером прогнозування ефективності цього препарату.

## Висновки

Ефективність кардіопротекторної терапії у хворих із ГІМелСТ значною мірою залежить від АСП, насамперед умісту та співвідношення амінокислот, задіяних у процесах реалізації метаболічної дії препаратів. Аналіз АСП перед призначенням МК дає можливість оптимізувати цю складову фармакотерапії — підвищити шанси отримання кардіоміоцит-зберігального ефекту та уникнути небажаних наслідків. Зокрема, позитивний ефект від призначення кверцетину очікується насамперед у хворих із вихідним співвідношенням фенілаланін/тирозин у плазмі крові  $\leq 2,06$ . Значення цього співвідношення  $>2,06$  (у 1,4 рази вище значення у здорових осіб; трапляється у 27% пацієнтів) є непрямим маркером дефіциту  $\text{BH}_4$  та обмежених можливостей ендогенних систем кардіопротекції й асоціюється з відсутністю ефекту чи навіть негативним результатом від призначення кверцетину, а також значно гіршим прогнозом щодо неускладненого перебігу госпітального періоду та відновлення регіональної скоротливості ЛШ. Позитивний ефект від призначення 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату можна отримати у хворих із величиною співвідношення гомоцистеїн/метіонін  $\leq 0,33$ .

## Література

1. Козаренко Т.Д. Ионнообменная хроматография аминокислот. — Новосибирск: Наука, 1975. — 134 с.
2. Мойбенко А.А., Досенко В.Е., Пархоменко А.Н. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. — К.: Наукова думка, 2008. — 520 с.
3. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Брыль Ж.В. и др. Кардиопротекторное действие блокатора липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST: влияние на размер некроза, параметры гемодинамики и результаты программируемой стимуляции желудочков сердца // Укр. терапевт. журн. — 2004. — № 2. — С. 48–55.
4. Пархоменко О.М., Кожухов С.М., Іркін О.І. та ін. Нові можливості фармакологічного впливу на прогноз у хворих на інфаркт міокарда з елевациєю сегмента ST та гострою серцевою недостатністю // Укр. мед. часопис. — 2010. — № 4 (78). — С. 34–37.

5. Стрес і хвороби системи кровообігу: посібник / Під ред. В.М. Коваленка та В.М. Корнацького. — К., 2015. — 354 с.
6. Фейгенбаум Х. Эхокардиография: пер. с англ. / Под ред. В.В. Митькова. — 5-е изд. — М.: Видар. — 1999. — 512 с.
7. Akhlaghi M., Bandy B. Preconditioning and acute effects of flavonoids in protecting cardiomyocytes from oxidative cell death // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. — 2012. — Vol. 2012, Article ID782321, 9 p. — Doi: 10.1155/2012/782321.
8. Bachmann C. Interpretation of plasma amino acids in the follow-up of patients: the impact of compartmentation // J. Inher. Metab. Dis. — 2008. — V. 31 (1). — P. 7–20.
9. Bendall J.K., Douglas G., McNeill E., et al. Tetrahydrobiopterin in Cardiovascular Health and Disease (review) // Antioxid. Redox Signal. — 2014. — V. 20. — No. 18. — P. 3040–3077.
10. Cardounel A.J., Xia Y., Zweier J.L. Endogenous methylarginines modulate superoxide as well as nitric oxide generation from neuronal nitric-oxide synthase: differences in the effects of monomethyl- and dimethylarginines in the presence and absence of tetrahydrobiopterin // J. Biol. Chem. — 2005. — V. 280. — P. 7540–7549.
11. Challa S.R., Akula A., Metla S., et al. Partial role of nitric oxide in infarct size limiting effect of quercetin and rutin against ischemia-reperfusion injury in normal and diabetic rats // Indian J. Exp. Biol. — 2011. — V. 49. — No. 3. — P. 207–210.
12. Dominguez-Rodriguez A. Cardioprotection and pharmacological therapies in acute myocardial infarction: Challenges in the current era / Alberto Dominguez-Rodriguez, Pedro Abreu-Gonzalez, Russel J Reiter // World J Cardiol. — 2014. — V. 26. — No. 6 (3). — P. 100–106. — Doi: 10.4330/wjc.v6.i3.100.
13. Ferreira A., Bettencourt P., Pestana M., et al. Renal synthesis of dopamine in asymptomatic post-infarction left ventricular systolic dysfunction // Clinical Science. — 2000. — V. 99. — P. 195–200.
14. Gerczuk P.Z., Kloner R.A. An update on cardioprotection: A review of the latest adjunctive therapies to limit myocardial infarction size in clinical trials // J Am Coll Cardiol. — V. 59, No. 11. — P. 969–978. — Doi: 10.1016/j.jacc.2011.07.054.
15. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association // Circulation. — 2014. — V. 129. — P. e28–e292.
16. Go Y.-M., Jones D.P. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease // Free Radic. Biol. Med. — 2011. — V. 50 (4). — P. 495–509.
17. Hausenloy D.J., Botker H.E., Condorelli G., et al. Translating cardioprotection for patient benefit: position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology // Cardiovascular Research. — 2013. — V. 98. — P. 7–27.
18. Heusch G. Cardioprotection: chances and challenges of its translation to the clinic // The Lancet. — 2013. — V. 281 (Issue 9861). — P. 166–175.
19. Heusch G., Kleinbongard P., Skyschally A., et al. The coronary circulation in cardioprotection: more than just one confounder // Cardiovascular Research. — 2012. — V. 94. — P. 237–245.
20. Jin H.B., Yang Y.B., Song Y.L., et al. Protective roles of quercetin in acute myocardial ischemia and reperfusion injury in rats // Mol. Biol. Rep. — 2012. — V. 39 (12). — P. 11005–11009. — Doi: 10.1007/s11033-012-2002-4.
21. Kobayashi T., Watanabe Y., Saito Y., et al. Mice lacking the glutamate-cysteine ligase modifier subunit are susceptible to myocardial ischemia-reperfusion injury // Cardiovascular Research. — 2010. — V. 85. — P. 785–795.
22. Lemmens K.J.A., Vrolijk M.F., Bouwman F.G., et al. The minor structural difference between the antioxidants quercetin and 4'-O-methylquercetin has a major impact on their selective thiol toxicity // Int. J. Mol. Sci. — 2014. — V. 15. — P. 7475–7484.
23. Lichter-Konecki U., Hipke C.M., Konecki D.S. Human phenylalanine hydroxylase gene expression in kidney and other nonhepatic tissues // Molecular Genetics and Metabolism. — 1999. — V. 67. — P. 308–316.
24. Liu H., Guo X., Chu Y., et al. Heart protective effects and mechanism of quercetin preconditioning on anti-myocardial ischemia reperfusion (IR) injuries in rats // Gene. — 2014. — V. 545 (1). — P. 149–155. — Doi: 10.1016/j.gene.2014.04.043.
25. Mahbub A.A., Le Maitre C.L., Haywood-Small S.L., et al. Differential effects of polyphenols on proliferation and apoptosis in human myeloid and lymphoid leukemia cell lines // Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. — 2013. — V. 13, No. 10. — P. 1601–1613.
26. Mangge H., Schnedl W.J., Schrecksnel S., et al. Immune activation and inflammation in patients with cardiovascular disease are associated with elevated phenylalanine to tyrosine ratios // Pteridines. — 2013. — V. 24. — P. 51–55.
27. Murr C., Grammer T.B., Meinitzer A., et al. Immune activation and inflammation in patients with cardiovascular disease are associated with higher phenylalanine to tyrosine ratios: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study // Journal of Amino Acids. — 2014. — [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/783730>.
28. Obeid O.A. Plasma amino acid concentrations in patients with coronary heart disease: a comparison between UK Indian Asian and Caucasian men // Int. J. Vitam. Nutr. Res. — 2005. — V. 75 (4). — P. 267–273.
29. Perez-Vizcaino F., Duarte J., Jimenez R., et al. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin (review) // Pharmacological Reports. — 2009. — V. 61. — P. 67–75.
30. Piper H.M., Garcia-Dorado D. Reducing the impact of myocardial ischaemia/reperfusion injury // Cardiovascular Research. — 2012. — V. 94. — P. 165–167.
31. Rochette L., Lorin J., Zeller M., et al. Nitric oxide synthase inhibition and oxidative stress in cardiovascular diseases: possible therapeutic targets? // Pharmacol Ther. — 2013. — V. 140. — No. 3. — P. 239–257.
32. Sun T. Oral L-arginine supplementation in acute myocardial infarction therapy: A meta-analysis of randomized controlled trials // Clin. Cardiol. — 2009. — V. 32, No. 11. — P. 649–652. — Doi: 10.1002/clc.20616.
33. Schulman S.P., Becker L.C., Kass D.A., et al. L-Arginine therapy in acute myocardial infarction. The vascular interaction with age in myocardial infarction (VINTAGE MI) randomized clinical trial // JAMA. — 2006. — V. 295. — No. 1. — P. 58–64.
34. Szabo G., Seres L., Soos P., et al. Tetrahydrobiopterin improves cardiac and pulmonary function after cardiopulmonary bypass // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2011. — V. 40. — P. 695–700.
35. Tao M., Xiu D.R. Metabonomic analysis of rats with acute heart rejection // Transplant. Proc. — 2013. — V. 45. — No. 2. — P. 618–624.
36. Van de Werf F., Bax C.J., Betriu A., et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation // Eur. Heart J. — 2008. — V. 29. — P. 2909–2945.
37. Xie W., Wood A.R., Lyssenko V., et al. Genetic variants associated with glycine metabolism and their role in insulin sensitivity and type 2 // Diabetes. — 2013. — V. 62. — P. 2141–2150.
38. Watanabe Y., Watanabe K., Kobayashi T., et al. Chronic depletion of glutathione exacerbates ventricular remodelling and dysfunction in the pressure-overloaded heart // Cardiovascular Research. — 2013. — V. 97. — P. 282–292.

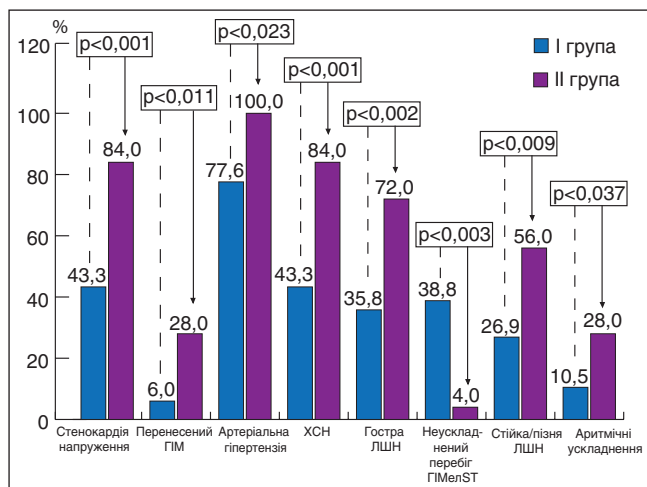


Рис. 4. Частота розвитку ускладнень госпітального періоду у хворих залежно від вихідного значення співвідношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові



# МЕТАМАКС

(МЕТАМАХ)

Мельдоній

- Оптимізує споживання кисню<sup>1</sup>
- Збільшує толерантність до фізичного навантаження<sup>1</sup>
- Покращує якість життя в період одужання<sup>1</sup>



**Розчин для ін'єкцій.** 1 мл розчину містить 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату (мельдонію) – 100 мг.

**Капсули.** 1 капсула містить 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату (мельдонію) – 250 мг.

<sup>1</sup>Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Метамакс.

**Показання.** У комплексній терапії таких захворювань: захворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (NYHA I–III функціональний клас), кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи; гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу; знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження; у період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту. Гемофтальм і крововилив у сітківку, тромбоз центральної вени сітківки та її гілок, ретинопатії. Знижена працездатність, фізичне перевантаження. Абстинентний синдром при хронічному алкоголізмі. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до мельдонію та/або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; підвищення внутрішньочерепного тиску; органічні ураження центральної нервової системи; тяжкі порушення функції печінки та/або нирок, тяжка печінкова та/або ниркова недостатність. **Спосіб застосування та дози.** Застосовувати внутрішньовенно або внутрішньо. Захворювання серця та судинної системи; порушення мозкового кровообігу. Доза становить 500–1000 мг (5–10 мл) на добу. Максимальна добова доза становить 1000 мг. Тривалість курсу лікування 4–6 тижнів. Курс лікування можливо повторити 2–3 рази на рік. **Побічні реакції.** Алергічні реакції, підвищена чутливість, включаючи алергічний дерматит. Головні болі, парестезії, тремор. Серцебиття, тахікардія, фібриляція передсердь, аритмія. Підвищення/зниження артеріального тиску. Втрата апетиту, нудота, блювання, метеоризм та інші. Упаковка. По 5 мл в ампулі; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці; по 2 контурні чарункові упаковки в паці. По 10 капсул у контурній чарунковій упаковці; по 4 контурні чарункові упаковки в паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р. п. № UA/3572/02/01, № UA/3572/01/01. Наказ МОЗ України № 687 від 21.10.2015 р., № 661 від 09.10.2015 р.

Інформація для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Метамакс.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. [www.darnitsa.ua](http://www.darnitsa.ua)

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА  
**Дарниця**