



**№ 2 (51)**  
квітень 2017 р.  
15 000 примірників \*  
Передплатний індекс 37639

# Здоров'я України®

Здоров'я нації – добробут держави

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

## Кардіологія

## Ревматологія

## Кардіохірургія



Академик  
НАМН України

Владимир Коваленко

Эра персонализированной  
медицины – новые подходы  
в ревматологии

Читайте на сторінці 64



Член-корреспондент  
НАМН України

Александр Пархоменко

Антитромбоцитарная  
терапия после острого  
коронарного синдрома:  
как сохранить баланс  
эффективности и  
безопасности?

Читайте на сторінці 24



Доктор медичних наук,  
професор

Олена Крахмалова

Особливості  
дисліпідемії як фактора  
кардіоваскулярного ризику  
у хворих на хронічне  
обструктивне захворювання  
легень із супутньою  
ішемічною хворобою серця

Читайте на сторінці 30



Доктор медичних наук,  
професор

Олег Яременко

Неонатальний вовчак

Читайте на сторінці 77



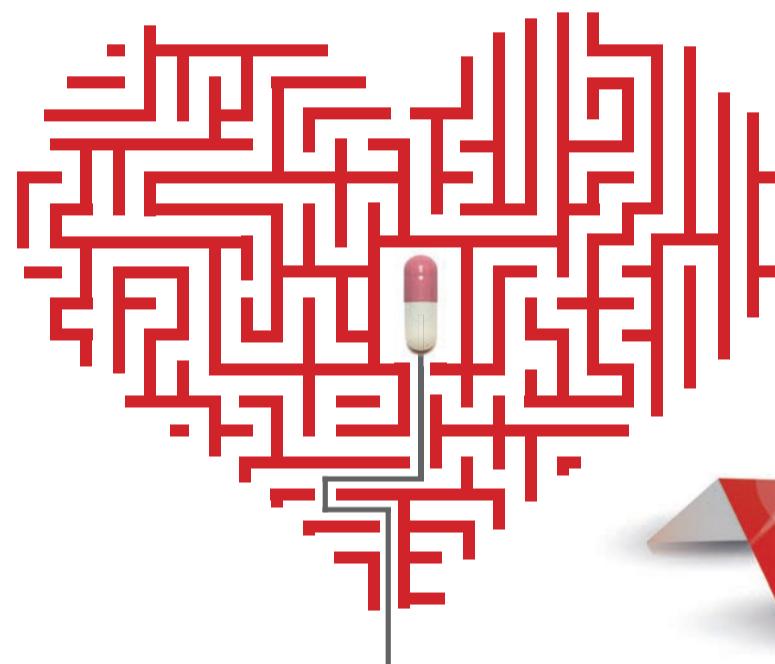
Доктор медичних наук,  
професор

Ірина Головач

Визначення артраплії,  
клінічно підозрюованої  
як ревматоїдний артрит:  
упровадження в реальну  
клінічну практику

Читайте на сторінці 60

Інноваційна терапевтична стратегія  
вторинної профілактики серцево-судинних захворювань  
Концепція поліпіл схвалена World Heart Federation<sup>1</sup>



УВАГА

У ТРАВНІ 2017  
в аптеках України

# ТРИНОМІЯ

ацетилсаліцилова кислота • аторвастатин • раміпril



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 10) мг раміпrilу. Лікарська форма: капсули тверді. Інгібтор ГМФ-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 терапевтических дозах у дорослих пацієнтів. Побічні реакції: запалення шлунково-кишкового тракту, розлади травлення, дискомфорт у животі, печія, нудота, блівання, біль у шлунку, діарея, запор, метеоризм, мікрокровотеча, пароксизмальний бронхіспазм, сильна задника, закладеність носа, риніт, назофорініт, висипання, алергічні реакції, фаринголарингеальний та головний біль, міалгія, артраплії, біль у грудях, кінівках та спині, набряк суплобів, гіперпліемія, відхилення функціональних проб печінки, підвищена рівня креатинінази та калію в крові, артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, запамороччення, непротоміність, стомілованість. Протигоказання: гіперчувствливість до компонентів препарату, інших нестероїдних противізапальних засобів (НПЗ) та інгібіторів антагоністів церотовінно-нейротропічного ферменту (АНП); астма в амінезі або інші алергічні реакції, спричинені застосуванням НПЗ; гострі пептичні виразки; гемофілія та інші порушення згортання крові; ниркова, печінкова або серцева недостатність тижного 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 грудю; сумісне застосування з тиазідинами, рітонавіром, циклоспоріном або метотрексатом; антионкотерапічний набряк в амінезі; виражений двосторонній стено зтиркових артерій або в один функціонуючий міриці. Фармакологічні властивості: ацетилсаліцилова кислота виміщує у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явниця або про скарги на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такседа Україна» за тел.: (044) 390 0909. World Heart Federation – Все світова 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 «Такседа Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55-Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

ferrer

Takeda

# Кардосал® Плюс

Олмесартан + ГХТЗ

**Комбінація олмесартана з гідрохлоротіазидом 20/12,5 демонструвала кращий контроль АТ у хворих з помірною та важкою АГ в порівнянні з комбінацією лозартану з гідрохлоротіазидом 50/12,5<sup>1\*</sup>**

**Олмесартану медоксоміл з гідрохлортіазидом – ефективний комбінований антигіпертензивний препарат, що добре переноситься<sup>2</sup>**



Р.П. № Україна/140/01/01  
від 15.03.2013 до 15.03.2018

Кардосал® плюс 20/12,5  
Олмесартану медоксоміл  
Гідрохлоротіазид  
28 таблеток, вкритих плівковою оболонкою  
Для перорального застосування

Р.П. № Україна/140/01/01  
від 15.03.2013 до 15.03.2018

Кардосал® плюс 20/25  
Олмесартану медоксоміл  
Гідрохлоротіазид  
28 таблеток, вкритих плівковою оболонкою  
Для перорального застосування  
Антигіпертензивний засіб  
BERLIN-CHEMIE  
MENARINI

1. Adapted from LC Rump, Initial combination therapy with olmesartan/hydrochlorothiazide in moderate-to-severe hypertension (A multicentre, randomised, double-blind trial). Journal of Human Hypertension (2006) 20, 299–301.

\* Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпє порівняльне дослідження: олмесартан медоксоміл 20 мг/гідрохлоротіазид (ГХТЗ) 12,5 мг (n = 308), лозартан 50 мг / ГХТЗ 12,5 мг (N = 305), 12 тижнів лікування. На 12 тижні частка пацієнтів із контролюваним АТ (AT <140/90 мм рт.ст., 43,2% проти 32,1%, p = 0,002), а також зниженням пульсового тиску (11,6 ± 9,4 проти 8,4 ± 9,4 mmHg, P <0,0001) була більшою на комбінації олмесартану медоксомілу/ГХТЗ, ніж на лозартану / ГХТЗ. На 12 тижні, середнє зниження діастолічного АТ (первинна кінцева точка) склало 17,6 і 16,5 мм рт ст (intention-to-treat, P=0,0708), відповідно і 18,2 і 16,7 mmHg; (per protocol, P = 0,0127).

2. Mark Greathouse, Vascular Health and Risk Management 2006;2(4) 401–409.

**Скорочена ІНСТРУКЦІЯ  
для медичного застосування лікарського засобу**

**КАРДОСАЛ® ПЛЮС**

**Склад:** діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить олмесартану медоксомілу 20 мг та гідрохлоротіазиду 12,5 мг або олмесартану медоксомілу 20 мг та гідрохлоротіазиду 25 мг.

**Показання:** лікування есенціальної гіпертонії. Комбінований препарат Кардосал® плюс призначений для дорослих пацієнтів, у яких застосування одного лише олмесартану медоксомілу не забезпечує зниження артеріального тиску до необхідного рівня.

**Протипоказання:** алергічна реакція (гіперчувствливість) на діючі речовини, на будь-яку з допоміжних речовин або на інші похідні сульфаніламідів (гідрохлоротіазид також є похідним сульфаніламідів). Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Стійка гіпокаліємія, гіперкальцемія, гіпонатріемія та клінічно виражена гіперурикемія. Тяжкі порушення функції печінки, холестаз та обструктивні захворювання жовчних шляхів. Другий та третій триместри вагітності.

**Побічні реакції:** найчастіше при застосуванні препарату виникають такі побічні реакції, як головний біль (2,9 %), запаморочення (1,9 %), підвищена втомлюваність (1,0 %).

Пакування, контроль та випуск серій: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Місцезнаходження. Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.  
Представництво в Україні – «Берлін Хемі / А. Менаїні Україна ГмбХ».

Адреса: Київ, ул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

Інформація про рецептурний лікарський засіб для ознайомлення фахівця охорони здоров'я.

За додатковою інформацією звертайтесь до інструкції для медичного застосування препарату Кардосал® плюс  
від 09.02.2016 №77. Дійсне до 15.03.2018.

UA-Card.PL-01-2016\_V3\_print. Дата 14.03.2016.



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

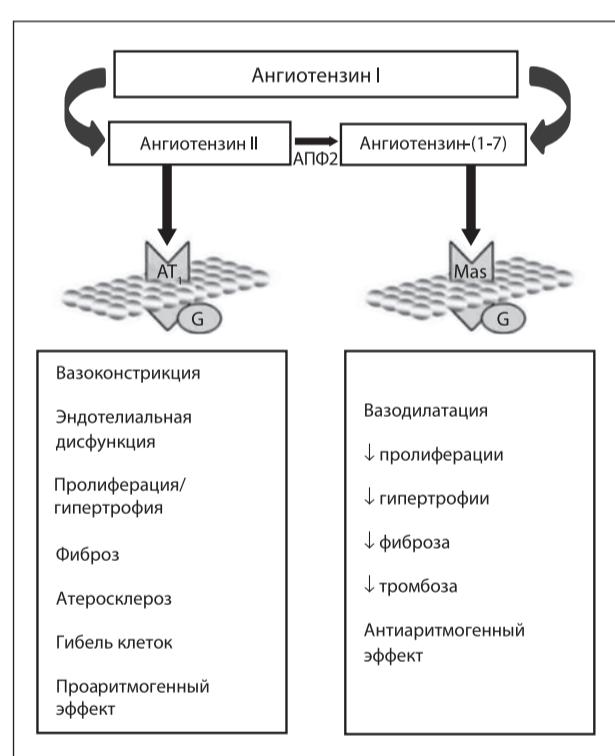
# Нові отримані в області регуляції ренін-ангиотензинової системи

**Представлення о компонентах и функціях ренін-ангиотензинової системи (PAC) в організмі** людина претерпіла серйозні зміни на рубежі століття. Ізоформа ангиотензина I-7, відкрита Santos і соавт. в 1988 р., через двадцять років стала визнана ключевим біологічно активним звеном PAC. Її ефекти противоположні неблагоприятним ефектам головного пресорного пептида PAC – ангиотензина II, які так добре знакомі кардіологам і на блокуванні яких основується діяльність антагоністів рецепторів ангиотензина I типу – сартанів.

Следуючим кроком стало відкриття гомолога ангиотензинпревращаючого ферменту – АПФ2, активність якого не піддається під дією інгібіторів АПФ. АПФ2 катализує утворення ангиотензина-(1-7) з ангиотензина II, а також менш ефективною шляхом гідролізу ангиотензина I до ангиотензина-(1-9) з наступним утворенням ангиотензина-(1-7) під дією АПФ (M. Donoghue et al., 2000; S.R. Tipnis et al., 2000).

Також було встановлено, що спарений з G-протеїном receptor Mas на поверхні клітин для ангиотензина-(1-7) (R. Santos et al., 2003). Вместі з цим три нові звена PAC складають контргуляторний сигнальний шлях АПФ2 / ангиотензин-(1-7) / Mas, який по своїй фізіологічній ролі являється антиподом системи АПФ / ангиотензин II / AT<sub>1</sub>-рецептор.

Таким чином, підтвердилося гіпотеза про дуалізм PAC, і тепер відомо, що поряд з вазоконстракторною і проліферативною осіми PAC існує антигіпертензивна ось, реалізуюча протиположні (а в контексті патогенеза сердечно-сосудистої патології – благоприятні) ефекти в стінках судин, міокарді, почках і інших органах (рис. 1).



**Рис. 1. Противоположні кардіоваскулярні ефекти двох головних пептидів PAC – ангиотензина II і ангиотензина-(1-7), реалізуються посередством связування з рецепторами AT<sub>1</sub> і Mas. Адаптовано по R. Santos et al. Journal of Endocrinology, 2013; 216: R1-R17**

Важливим звено між двома осіми PAC є АПФ2, якій сподійно здатний превертати вазоконстракторний/проліферативний пептид ангиотензин II в вазодилатуючий/антіпроліферативний ангиотензин-(1-7).

## АПФ2 і унікальність олмесартана серед інгібіторів PAC

АПФ2 в величезній кількості синтезується в почках, особливо в клітинах епітелію проксимальних канальців. У експериментах на мишачій моделі діабетичної нефропатії підвищення експресії АПФ2 супроводжувалось угнетенням АПФ, зв'язано з чим було висловлено предположення про ренопротективну значущість АПФ2 (M. Ye et al., 2004). АПФ2 визначається в мочі і вважається перспективним неінвазивним біомаркером захворювань почок (J. Wysocki et al., 2013). Підвищення концентрації АПФ2 виявляється у пацієнтів з діабетичною нефропатією та перенесеними трансплантаціями почки (G. Wang et al., 2008; S. Mizuiri et al., 2011; F. Xiao et al., 2012).

До недавніх пор не вивчалося змінення АПФ2 у пацієнтів, які приймають сердечно-сосудисті препарати. Японські автори першими провели подібне дослідження (M. Furuhashi et al. American Journal of Hypertension, 2015; 28 (1): 15-21), в якому досліджували, як впливає на рівень АПФ2 терапія антагоністами PAC (інгібіторами АПФ та блокаторами рецепторів 1 типу до ангиотензину II – БРА) в порівнянні з препаратами альтернативного механізму дії – блокаторами кальцієвих каналів (БКК).

Обследовано 100 практично здорових людей (контрольна група) і 100 пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), які лічилися протягом 1 року. З них 22 приймали амлодіпін, 7 – ніфедіпін довготривалої дії, 6 – эналапріл, 5 – лозартан, 19 – кандесартан, 15 – валсартан, 13 – телмісартан та 13 – олмесартан. Підгрупа БКК повинна була слугувати додатковим контролем по відношенню до пацієнтів, які приймали антагоністів PAC, тому в неї включалися тільки ті, хто отримував амлодіпін або ніфедіпін. Для підгруп інгібіторів АПФ та БРА вимога монотерапії не була, і деякі з включених пацієнтів приймали інгібітори PAC в складі комбінованої антигіпертензивної терапії.

Концентрацію АПФ2 в мочі визначали з допомогою комерційного набору іммуносорбентного аналізу (AdipoGen, Корея) з нормалізацією по рівню креатиніну (в мкг на 1 г креатиніну). Крім АПФ2, визначали ряд біохімічних параметрів крові.

В результаті контрольна група і групи терапії АГ не відрізнялися за клінічними характеристиками, за винятком глюкемії, гликованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>), співвідношення альбумін/креатинін в мочі та рівня АПФ2. Пацієнти, які приймали эналапріл, телмісартан або олмесартан, мали достовірно вищі рівні глюкози та HbA<sub>1c</sub>, ніж контролі. Соотношення альбумін/креатинін

в мочі (індикатор альбумінуриї) було достовірно вищим у пацієнтів, які приймали эналапріл, ніж у контролю: 67 проти 9 відповідно (p<0,05). Рівень АПФ2 в мочі був достовірно вищим у пацієнтів, які приймали олмесартан: в середньому 5,8 мкг/г креатиніну по порівнянню з 1,9 в контролю (p<0,001). Все інші порівняння між контролем та пацієнтами, які приймали БКК чи інші інгібітори PAC, окрім олмесартана, були не достовірними (рис. 2).

Многоваріантний регресійний аналіз з поправками на вік, статус та інші фактори показав, що застосування олмесартана було незалежним предиктором підвищення рівня АПФ2 (коекфіцієнт регресії t=3,38; p<0,001) і повністю пояснювало 32,6% варіаційності цього параметра.

## Практическе значение полученных результатов

Исследование Furuhashi и соавт. – первое в своем роде, продемонстрировавшее, что олмесартан обладает уникальным свойством повышать концентрацию АПФ2 в моче (а значит, и в канальцах почек), в то время как остальные антигипертензивные препараты, включая БКК и другие антагонисты PAC, такого эффекта не проявляли.

Раніше сообщалось про численні функціональні рознічні між представителями класу БРА (сартанами), які не пов'язані з блокуванням рецепторів до ангиотензину II (T.W. Kurtz, M. Pravenec, 2008). Клініческе значення впливу олмесартана на активність АПФ2 в почках заключається в додатковому ренопротективному дії, відділяючому цей БРА від інших. Об цьому свідчать результати дослідження H. Ikeda и соавт. (2009), в якому заміна діючого БРА (валсартана, кандесартана, телмісартана чи лозартана) на олмесартан при лікуванні гіпертензивних пацієнтів з діабетичною нефропатією приводила до достовірного додаткового зниження альбумінуриї.

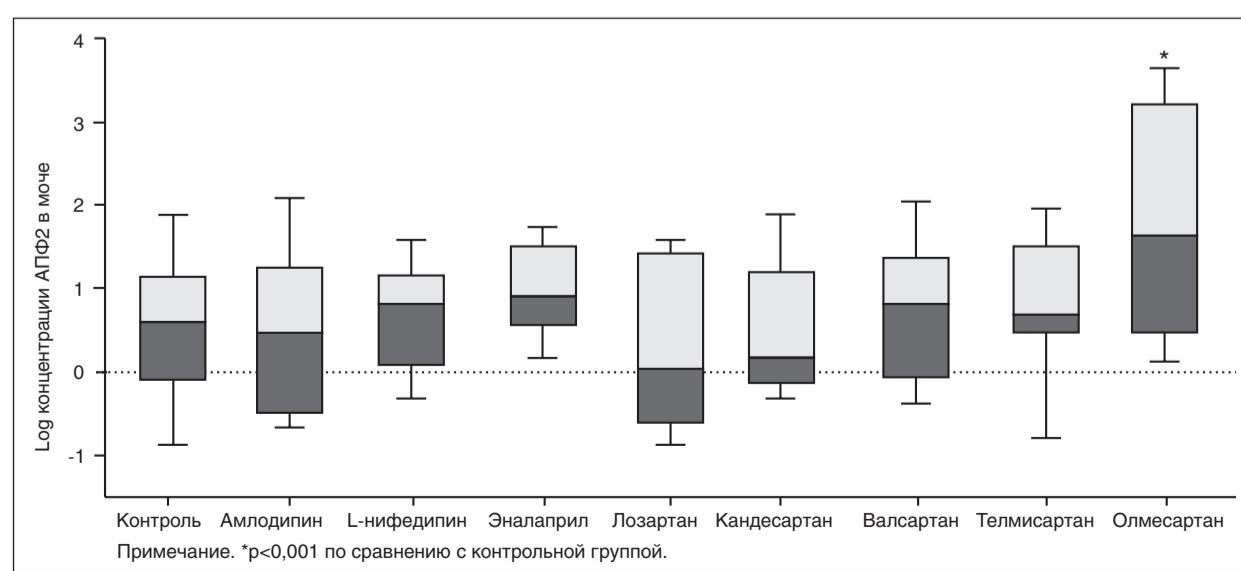
Ще одне дослідження японських авторів було посвячене оцінці впливу терапії олмесартаном в порівнянні з кандесартаном на гіпертрофію левого желудочка серця у пацієнтів з АГ (T. Tsutamoto et al., 2010). Из 50 стабільних амбулаторних пацієнтів, які приймали кандесартан більше 1 року, 25 рандомізували до приему олмесартана, а інші продовжили терапію кандесартаном в попередній дозі. По истеченні року в групі пацієнтів, які перешли на олмесартан, відмічалось достовірне зменшення індекса маси міокарда левого желудочка за даними ехокардіографії в порівнянні з групою кандесартана, що супроводжувалося зниженням рівня ангиотензину II в плазмі крові. При цьому зниження артеріального тиску (АД) в обох групах було сопоставим. Ці результати косвенно підтверджують, що підвищена активність АПФ2, олмесартан інгібітує синтез основного пресорного пептиду PAC ангиотензину II в користь утворення його антиподи – ангиотензина-(1-7). Для практики це означає, що при рівному зниженні АД олмесартан забезпечує додатковий кардіопротективний ефект у пацієнтів з АГ.

## Выводы и перспективы

PAC оказалась намного сложнее, чем представлялось двадцать лет назад. В 2000-2007 гг. были описаны и изучены новые элементы этой системы, а в настоящее время можно утверждать о существовании двух осей PAC с противоположными ролями в сердечно-сосудистом континууме. Помимо хорошо известной оси АПФ / ангиотензин II / рецепторы AT<sub>1</sub>, реализующей неблагоприятные эффекты, существует антигипертензивная ось АПФ2 / ангиотензин-(1-7) / рецепторы Mas. Результаты многочисленных экспериментальных исследований доказывают участие этих новых компонентов PAC в регуляции АД, метаболизма и в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

В соответствии с новой концепцией дуализма PAC представляется перспективной разработка новых препаратов, которые действовали бы как активаторы положительной оси PAC (A.J. Ferreira et al., 2012). Вместе с тем эта концепция подводит к переосмыслению фармакодинамических характеристик и клинической роли традиционных средств фармакотерапии, таких как БРА. В клинических исследованиях на эту тему показано, что олмесартан является уникальным представителем своего класса, способным повышать почечную экспрессию АПФ2 и обеспечивать таким образом дополнительную защиту органов-мишеней.

Подготовил Дмитрий Молчанов



**Рис. 2. Сравнение уровней АПФ2 в моче у пациентов с АГ, которые принимали различные антигипертензивные препараты**



*Висока якість препаратів KRKA базується на більш ніж 60-річному досвіді*

## Великі можливості великого сартану



**Вальсакор®**  
валсартан 80 мг, 160 мг, 320 мг

**Вальсакор® Н**  
валсартан 80 мг/гідрохлортіазид 12,5 мг,  
валсартан 160 мг/гідрохлортіазид 12,5 мг,  
валсартан 320 мг/гідрохлортіазид 12,5 мг

**Вальсакор® HD**  
валсартан 160 мг/гідрохлортіазид 25 мг,  
валсартан 320 мг/гідрохлортіазид 25 мг

**Валодіп**

амлодипін 5 мг/валсартан 80 мг,  
амлодипін 5 мг/валсартан 160 мг,  
амлодипін 10 мг/валсартан 160 мг

**Вальсакор Склад:** 1 таблетка, вкрита пілковою оболонкою, містить 40 мг або 80 мг або 160 мг або 320 мг валсартану; Вальсакор H80: 1 таблетка, вкрита пілковою оболонкою, містить 80 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду; Вальсакор H160: 160 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду; Вальсакор HD160: 160 мг валсартану та 25 мг гідрохлортіазиду; Вальсакор H320: 320 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду; Вальсакор HD320: 320 мг валсартану та 25 мг гідрохлортіазиду. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті пілковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Прості препарати антагоністів ангіотензину II. Код ATC C09C A03. **Показання.** Артеріальна гіпертензія. Лікування артеріальної гіпертензії у дорослих та дітей віком від 6 до 18 років. Артеріальна гіпертензія (таблетки 40 мг). Лікування артеріальної гіпертензії у дітей віком від 6 до 18 років. Постінфарктний стан. Лікування клінічно стабільних пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю або асимптоматичною систолічною дисфункциєю лівого шлуночка після нещодавно перенесеного (12 годин – 10 днів) інфаркту міокарда. Серцева недостатність. Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, тиск яких відповідно не регулюється монотерапією. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату; підвищена чутливість до будь-якого сульфонамідного препарату; тяжкі порушення функції печінки, цироз печінки та холестаз; анурия, порушення функції нирок (кліренс креатині  $<30$  мл/хв.), гемодіаліз; рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпокальцемія або симптоматична гіперурикемія, vagitnість та період годування грудю. **Побічні реакції.** Зниження гемоглобіну, зниження гематокриту, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищена чутливість, включаючи сироваткову реакцію, підвищення калію у сироватці крові, гіпонатріємія, запаморочення, постуральне запаморочення, втрата свідомості, головний біль, безсоння, зниження лібідо, вертимо, артеріальна гіпотензія, ортостatische гіпотензія, серцева недостатність, вискуліт, кашель, фарингіт, риніт, синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, вірусні інфекції, абдомінальний біль, нудота, діарея, підвищення значень печінкової проби, включаючи підвищення білірубіну в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, висипання, свербіж, міалгія, артрапліgia, ниркова недостатність та порушення функції нирок, гостра ниркова недостатність, підвищення креатиніну у сироватці крові, підвищення азоту сечовини у крові, астенія, підвищена втомлюваність. **Фармакологічні властивості.** Валсартан – це активний, специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II. Він діє селективно на підтип рецепторів AT1, відповідальних за відомі ефекти ангіотензину II. Валсартан не пригнічує активності АПФ (відомого також як кініназа II), що передтворює ангіотензин I на ангіотензин II та кatalізує розпад брадікініну. Антагоністи ангіотензину II не спричиняють кашлю, оскільки не впливають на активність ангіотензинпретворюального ферменту і не посилюють продукцію брадікініну та субстанції R. Лікування валсартаном пацієнтів з артеріальною гіпертензією призводило до зниження артеріального тиску, не впливаючи на частоту серцевих скорочень. В комбінації з гідрохлортіазидом досягається значне додаткове зниження артеріального тиску. Відпускається за рецептром лікаря. Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

**Валодіп Склад:** Валодіп валсартан 80мг/амлодипін 5мг № 28, Валодіп валсартан 160мг/амлодипін 5 мг № 28 Валодіп валсартан 160мг/амлодипін 10 мг №28, **Лікарська форма:** Таблетки, вкриті пілковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Препарати інгібіторів ангіотензину II та блокатори кальцієвих каналів. Код ATX C09D B01. **Показання.** Есенціальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодипіном або валсартаном. Рекомендована доза – 1 таблетка на добу (максимально допустимі дози компонентів препарату – 10 мг амлодипіну, 320 мг валсартану). **Побічні реакції :** середня частота периферичного набряку, яку визначали в усому діапазоні доз, становила 5,1 %. Небажані реакції, що раніше відзначалися при застосуванні одного з компонентів препарату (амлодипіну або валсартану), можуть також виникати і при застосуванні препарату Валодіп, навіть якщо вони не були відмічені у ході проведення клінічних досліджень або в постмаркетинговий період. **Побічні дії, що виникають при застосуванні амлодипіну:** часто – блювания, нечасто – алопеція, порушення ритму роботи кишечнику, диспепсія, диспно, риніт, гастрит, гіперплазія ясен, гінекомастія, гіперглікемія, імпотенція, збільшення частоти сечовипускання, лейкопенія, загальне нездужання, зміни настрою, міалгія, периферична невропатія, панкреатит, гепатит, тромбоцитопенія, вискуліт, ангіоневротичний набряк і мультиформна еритема, безсоння. **Побічні дії, що виникають при застосуванні валсартану – зниження рівня гемоглобіну, зниження рівня гематокриту, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищення рівня калію в сироватці крові, підвищення значення печінкових проб, у тому числі концентрації білірубіну в сироватці крові, ниркова недостатність і порушення ниркових функцій, гіпонатріємія, серцева недостатність, підвищення рівня азоту сечовини у крові, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, міалгія, вискуліт, реакції гіперчутливості, у тому числі сироваткова хвороба.**

**Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.**

ТОВ "KRKA УКРАЇНА", вул. Старонаводницька, 13, секція В-Г, офіс 127, а/с 42, 01015, м. Київ  
тел.: (044) 354 26 68, факс: (044) 354 26 67, e-mail: Info.ua@krka.biz, www.krka.ua

# Ефективность комбинации валсартана 160 мг и амлодипина 5 мг по сравнению с удвоением дозы амлодипина при недостаточном снижении артериального давления

## Введение

Когда монотерапии недостаточно для контроля артериального давления (АД), на следующем шаге можно повысить дозу или добавить второй препарат, обычно с другим механизмом действия. В ряде исследований оценивалась эффективность комбинации блокатора кальциевых каналов (БКК) и блокатора рецепторов к ангиотензину (БРА) по сравнению с монотерапией одним из препаратов. В большинстве из них сравнивали комбинированную терапию с монотерапией в той же дозе (T. Philipp et al., 2011; Y. Ke et al., 2010; H. Schunkert et al., 2009; D. Zhu et al., 2013). В других исследованиях после неудачной стартовой монотерапии изучалась только одна ветвь комбинированной терапии без группы сравнения (Y. Allemann et al., 2008; J. Brachmann et al., 2008). Проводились исследования по сравнению валсартана в дозе 160 мг с комбинацией амлодипин/валсартан 5/160 или 10/160 мг (W. Sinkiewicz et al., 2009), а также монотерапии с комбинацией в различных дозировках в качестве стартовой терапии артериальной гипертензии (АГ) 2 стадии (J.M. Flack et al., 2009). Метаанализ 42 исследований с участием в общей сложности 11 тыс. пациентов с АГ подтвердил, что комбинация обеспечивает значительно большее снижение АД, чем удвоение дозы монотерапии (D.S. Wald et al., 2009).

В недавнем исследовании (H. Ogawa et al., 2012) сравнивали исходы в результате терапии двойной дозой БРА (олмесартан) и комбинированной терапии БРА и БКК. В группе комбинированной терапии отмечено достоверное, но умеренное дополнительное снижение систолического АД (САД; примерно на 3 мм рт. ст.), а снижение риска сердечно-сосудистых событий наблюдалось только в подгруппе пациентов, которые уже имели кардиоваскулярные заболевания.

Данное исследование (COmbination therapy vs. MOnotherapy in Doubled dose in hypertensive patients with inadequate REsponse to monotherapy, COMMODORE) планировалось для ответа на часто возникающий в клинической практике вопрос: является ли комбинация БКК и БРА (амлодипин/валсартан 5/160 мг) более эффективной, чем монотерапия с удвоением дозы БКК (амлодипин 10 мг) у пациентов, АД которых не достаточно контролируется стандартной начальной монотерапией амлодипином в дозе 5 мг?

## Дизайн исследования

COMMODORE – многоцентровое открытые рандомизированное контролируемое исследование. Участники должны были соответствовать следующим критериям: 1) мужчины и женщины от 20 до 80 лет с диагнозом АГ; 2) монотерапия амлодипином в дозе 5 мг как минимум в течение последних 4 нед; 3) АД недостаточно контролируется, что определялось по результатам 24-часового амбулаторного мониторирования (среднее дневное САД  $\geq$ 135 мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД)  $\geq$ 85 мм рт. ст.; у пациентов с сахарным диабетом – САД  $\geq$ 125 мм рт. ст., ДАД  $\geq$ 75 мм рт. ст.).

Схема проведения исследования представлена на рисунке 1.

Включали как пациентов с впервые установленным диагнозом АГ, так и пациентов, которые уже принимали амлодипин

в дозе 5 мг с недостаточным эффектом. В первом случае пациентам назначали стартовую терапию амлодипином в дозе 5 мг на 4 нед, после чего их включали в исследование, если эффект снижения АД был недостаточным по результатам суточного мониторирования в последнюю неделю. Офисное АД измерялось на каждом визите сфигмоманометром; значения, полученные в день рандомизации (на фоне терапии амлодипином в дозе 5 мг), фиксировались как исходные значения офисного АД.

## Результаты

С сентября 2009 по ноябрь 2011 года в исследование включили 230 пациентов на базе 10 клиник. 9 пациентов исключили на скрининговом этапе, в результате рандомизировали 221 пациента, из которых 190 полностью выполнили 8-недельный протокол исследования. Группы терапии амлодипином (А) и амлодипином/валсартаном (АВ) были хорошо сбалансированы по исходным характеристикам пациентов, включая офисные и амбулаторные значения АД, а также представленность коморбидных заболеваний.

В течение 8 нед терапии отмечалось достоверное снижение АД в обеих группах. Как САД, так и ДАД, измеренное на визитах в клинику в положении сидя, достоверно больше снижалось в группе АВ, чем в группе А. По результатам амбулаторного мониторирования, степень снижения дневного САД и ДАД, достигаемая в группе АВ, была достоверно выше. Средние значения АД за сутки также снижались в большей степени у пациентов, которые получали комбинированную

терапию. Различия достигнутого ночных снижения АД остались на границе статистической достоверности. Различия между группами составили приблизительно 5/4 мм рт. ст. (рис. 2, табл.). Процент достижения контроля АД был выше в группе АВ, чем в группе А (30,9 против 14,4%;  $p<0,01$ ), по критерию среднего дневного САД  $<$ 135 мм рт. ст., ДАД  $<$ 85 мм рт. ст. По критерию среднего 24-часового САД  $<$ 130 мм рт. ст. и ДАД  $<$ 80 мм рт. ст. различия также были в пользу комбинированной терапии: 24,5 против 7,2% в группе монотерапии ( $p<0,001$ ).

Показатели выбывания пациентов и побочных эффектов не различались достоверно между группами. Частота развития побочных явлений, которые были расценены как связанные с приемом препаратов, составила 6,3 и 4,5% в группах А и АВ соответственно; чаще всего это были отеки ног и обморочные состояния. Серьезные осложнения возникли у 3 пациентов, но они не относились к проведению клинического исследования.

## Обсуждение

Результаты нашего исследования демонстрируют отчетливое превосходство комбинации амлодипин/валсартан 5/160 мг над монотерапией амлодипином в двойной дозе (10 мг), на что указывают достоверные различия степени снижения АД по данным суточного амбулаторного мониторирования.

Как амлодипин, так и его комбинация с валсартаном являются популярными антигипертензивными средствами. Двойная терапия широко применяется в форме фиксированной комбинации в одной таблетке. Предыдущие исследования не дали ответа на вопрос, какой из вариантов продолжения терапии лучше – удвоение дозы амлодипина или добавление второго препарата при недостаточной эффективности монотерапии амлодипином. Во многих исследованиях изучали эффективность комбинации по сравнению с продолжением монотерапии в той же дозе. Например, Ке и соавт. сравнивали эффективность амлодипина в дозе 5 мг и комбинации амлодипин/валсартан 5/80 мг; Schunkert и соавт. сравнивали амлодипин 10 мг и амлодипин/валсартан 10/160 мг. В некоторых исследованиях сравнение проводилось между валсартаном в дозе 160 мг и комбинацией амлодипин/валсартан 5/160 или 10/160 мг. В одном исследовании с похожим дизайном было показано превосходство комбинированной терапии (J. Schrader et al., 2009), но только по критерию снижения среднего АД, измеренного в положении сидя. Ни в одном из исследований не применялся 24-часовой амбулаторный мониторинг АД, а наши данные показывают лучшие результаты комбинированной терапии в отношении контроля АД на протяжении суток, включая ночные времена.

В нашем исследовании при использовании комбинированной терапии достигалось дополнительное снижение амбулаторного САД примерно на 5 мм рт. ст. по сравнению с высокодозовой монотерапией. Это несколько большее различие, чем в похожем исследовании, в котором результат различался примерно на 3 мм рт. ст. между группами монотерапии олмесартаном в дозе 40 мг и комбинациями олмесартана 20 мг с амлодипином или азелнидипином (H. Ogawa et al., 2012).

В группе амлодипина отмечались преимущественно типичные для сосудорасширяющих БКК побочные эффекты, такие как отеки голеней, приливы жара и ощущение сердцебиения. В группе амлодипин/валсартан отмечались преимущественно эпизоды предобморочных состояний, которые, по всей видимости, отражают более значительный гипотензивный эффект комбинации.

Таким образом, можно заключить, что комбинация амлодипин/валсартан в дозах 5/160 мг более эффективна, чем амлодипин в дозе 10 мг, у пациентов с АГ, которые не достаточно отвечали на монотерапию амлодипином в дозе 5 мг. Это позволяет рекомендовать назначение комбинированной терапии как более рациональный путь достижения контроля АД.

Korean Circulation Journal, 2016; 46 (2): 222-228.

Сокращенный перевод с англ. Дмитрия Молчанова

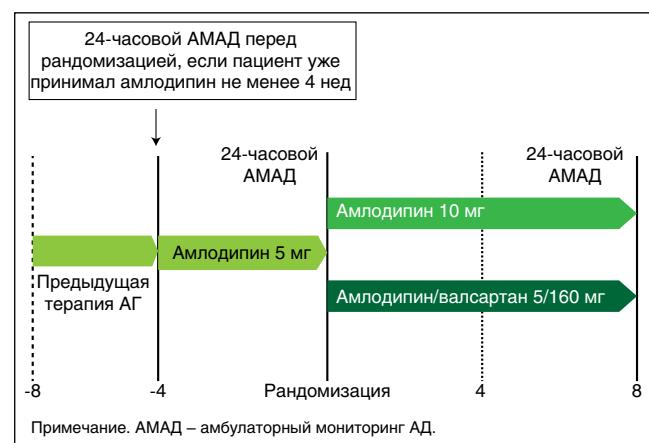


Рис. 1. Дизайн исследования

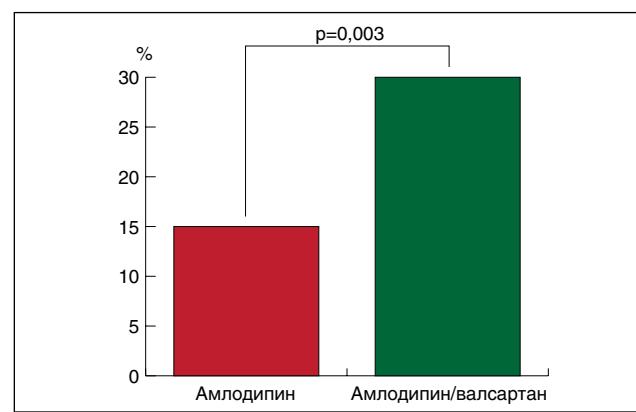


Рис. 2. Межгрупповая разница в достижении дневного контроля амбулаторного АД

На рынке Украины комбинация амлодипина и валсартана представлена препаратом компании КРКА – Валодип. Хочется отметить отличительную особенность Валодипа, которая состоит в собственном синтезе молекул амлодипина и валсартана, объединенных в одной таблетке. Валодип – это одна таблетка, имеющая ряд преимуществ: двойной антигипертензивный эффект, улучшенную переносимость и доступную цену.

Валодип выпускается в следующих дозах: 5 мг амлодипина / 80 мг валсартана № 28; 5 мг амлодипина / 160 мг валсартана № 28; 10 мг амлодипина / 160 мг валсартана № 28.

Таким образом, комбинированные препараты, в частности Валодип, позволяют эффективно снизить АД до целевых значений, защитить органы-мишени, повысить приверженность пациентов к лечению. Валодип – препарат, компоненты которого не только эффективно снижают АД, но и позитивно влияют на длительность и качество жизни больных.

М.М. Селюк, М.М. Козачок, М.І. Омеляненко, Українська військово-медична академія, м. Київ;  
 І.М. Льовкін, О.Г. Лівінська, М.А. Пилипенко, О.В. Селюк, Військово- медичний клінічний центр професійної патології  
 особливого складу Збройних Сил України, м. Ірпінь

# Ефективність та безпечності застосування препаратору Метамакс у клінічній практиці



**Ішемічна хвороба серця (ІХС) належить до числа найпоширеніших захворювань в економічно розвинених країнах.** Серед усіх причин смертності населення також домінують хвороби серцево-судинної системи, де основною є частка ІХС. Вважають, що визначення реальної поширеності всіх форм ІХС становить певні труднощі через мультисимптомність захворювання. Однак абсолютно чітко відомо, що поширеність ІХС збільшується з віком. Її найпоширенішою формою вважають стабільну хворобу коронарних артерій. Згідно з офіційними даними, опублікованими у 2016 році, захворюваність на ІХС (усі форми) в нашій країні становить ~2% на рік. При цьому поширеність сягає ~24% дорослого населення.

Традиційно лікування стабільної хвороби коронарних артерій передбачає два напрями – вплив на прогноз захворювання та модифікація симптомів. До першої групи належить обов'язкова модифікація всіх факторів ризику та призначення медикаментів, які довели свій вплив на прогноз при лікуванні пацієнтів зі стабільною ІХС. Інші препарати використовують для зменшення проявів хвороби та покращення якості життя пацієнтів. Хоча слід зауважити, що в практичній медицині, принаймні в нашій країні, дуже рідко трапляються пацієнти лише зі стабільною хворобою коронарних артерій, без наявного ускладнення у вигляді серцевої недостатності (СН) або без супутньої патології. Насамперед це поєднання ІХС з артеріальною гіпертензією (АГ): за статистикою, в Україні таких хворих більш як 50%. Тому, обираючи лікування, необхідно раціонально комбінувати препарати з огляду на всі ланки патогенезу.

Відповідно до настанови з лікування ІХС оптимальна медикаментозна терапія має складатися як мінімум з одного препаратору для зменшення симптомів стенокардії/ішемії плюс препаратори для запобігання кардіальним подіям. Серед препараторів, що впливають на симптоми, останнім часом увагу знову привертають лікарські засоби метаболічної дії. Цей напрям лікування завжди був дискутабельним, але він знову й знову привертає до себе увагу. Впливаючи на ранні ланки патогенезу розвитку ІХС, ці препарати мають істотний вплив на перебіг захворювання.

Метаболічна терапія дає можливість кардіоміцитам існувати в умовах ішемії. За достатнього надходження кисню до клітин найважливішим субстратом енергетичного метаболізму є жирні кислоти (ЖК). Вони надходять у цитозоль і мітохондрії завдяки переноснику L-карнітину. Далі, в результаті β-окислення ЖК утворюється ацетил-коензим А, який долучається до циклу Кребса, де й синтезується аденоцитрифосфат (АТФ). В умовах ішемії включається альтернативний синтезу АТФ анаеробний гліколіз. Але накопичення недоокислених метаболітів ЖК (ацилкарнітину й ацил-коензиму А) призводить до блокади транспорту вже синтезованого АТФ із мітохондрій у цитозоль, що, власне, і є причиною загибелі клітини.

Наявні метаболічні препаратори впливають на різні етапи порушення синтезу АТФ в умовах ішемії. Одна група (триметазидин) частково пригнічує окислення ЖК завдяки інгібуванню довголанцюгової 3-кетоацил-КоА-тіолази (3-КАТ). Друга група препараторів (L-карнітин) посилює окислення вуглеводів у циклі Кребса та стимулює піруватдегідрогеназу. І, зрештою, один із сучасних напрямів метаболічної терапії – це зворотне пригнічення гамма-бутиробетаїнгідроксилази, зниження біосинтезу карнітину й у такий спосіб зупинка транспорту довголанцюгових ЖК крізь мембрани мітохондрій. Ці властивості притаманні мельдонію. Разом із тим мельдоній активізує NO-синтетазу, внаслідок чого зменшується периферичний опір судин та покращуються реологічні властивості крові. Тому раціональним підходом до корекції метаболічного стану є саме обмеження надходження ЖК до місця їх окислення, і найкращим підходом до вирішення цієї проблеми є блокування механізму переносу ЖК у мітохондрії.

М.М. Селюк

Лабораторні дослідження включали загальний аналіз крові та сечі, а також визначення біохімічних показників (аспартатамінотрансфераза – АсТ, алантіамінотрансфераза – АлТ, глюкоза, білірубін, лужна фосфатаза – ЛФ, гамма-глутамілтранспептидаза – ГГТП, креатинін із підрахунком швидкості клубочкової фільтрації за формулою ЕРІ, ліпідограма). Додатково до обов'язкових інструментальних методів обстеження всім учасникам дослідження виконували добове моніторування ЕКГ (НТО «БЕТА», РИТМ-2000).

Хворі були розподілені на дві групи. Пацієнтам першої групи (n=30) призначали повноцінну стандартну медикаментозну терапію (відповідно до настанови з лікування ІХС 2016 року), що включала в себе ацетилсаліцилову кислоту, статини, блокатори β-адренорецепторів і за показаннями інгібітори антагонізм перетворювального ферменту. Другу групу (n=30) становили хворі на ІХС, яким до базової терапії додавали мельдоній (Метамакс).

У дослідження не включали хворих, котрі приймали (та продовжували приймати) інші метаболічні препаратори (триметазидин, ранолазин, тіотриазолін, L-аргінін, L-карнітин). Пацієнти були поінформовані про проведення дослідження. Усі учасники підписали письмову згоду на призначення додаткового лікування та оброблення й оприлюднення результатів, отриманих у ході дослідження. Тривалість лікування становила 4 тиж.

Було проведено ступеневу терапію мельдонієм. Спершу мельдоній (Метамакс) застосовували внутрішньовенно в дозі 1000 мг 1 раз на добу протягом 14 днів із переходом на пероральний прийом у дозі 500 мг 2 рази на добу.

Показники клінічних характеристик хворих відображені в таблиці 1.

На початку та наприкінці проведення терапії оцінювали такі параметри: максимальна відстань, яку може пройти пацієнт до розвитку нападу стенокардії, кількість нападів стенокардії та потреба в прийомі нітрогліцерину, частота епізодів ішемії (болових і безболових), сумарна тривалість епізодів депресії сегмента ST >1 мм, зафікованих під час добового моніторування ЕКГ. Ураховували також показники ехокардіографії (фракцію викиду лівого шлуночка).

Переносимість препаратору оцінювали як за суб'єктивними даними, так і за об'єктивними показниками.

Статистичну обробку даних проводили з використанням програм Statistica 6.0 та Microsoft Excel 2003.

Продовження на стор. 8.

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих		
Показники	Перша група	Друга група
Тривалість ІХС (роки)	7,2±1,2	6,4±0,8
Стенокардія напруження I ФК, % (n)	7 (2)	17 (5)
Стенокардія напруження II ФК, % (n)	63 (19)	60 (18)
Стенокардія напруження III ФК, % (n)	30 (9)	23 (7)
Супутня АГ, % (n)	57 (17)	53 (16)
Супутній цукровий діабет 2 типу, % (n)	30 (9)	27 (8)
Фракція викиду <40%, % (n)	17 (5)	13 (4)

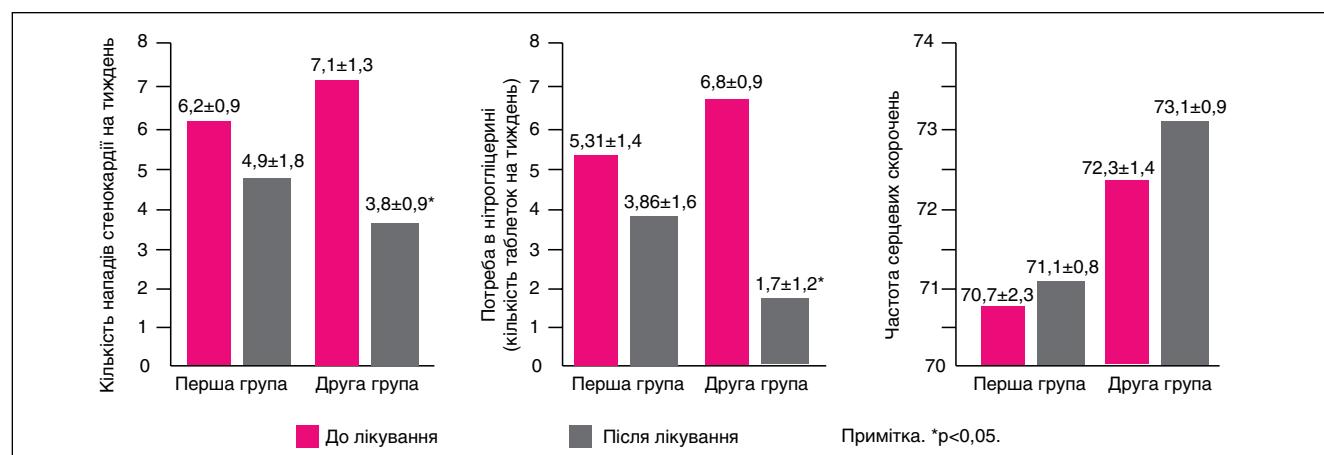


Рис. 1. Динаміка кількості нападів стенокардії в різних клінічних групах

**М.М. Селюк, М.М. Козачок, М.І. Омеляненко, Українська військово-медична академія, м. Київ;**  
**I.М. Льовкін, О.Г. Лівінська, М.А. Пилипенко, О.В. Селюк, Військово-медичний клінічний центр професійної патології особливого складу Збройних Сил України, м. Ірпінь**

# Ефективність та безпечність застосування препаратору Метамакс у клінічній практиці

Продовження. Початок на стор. 7.

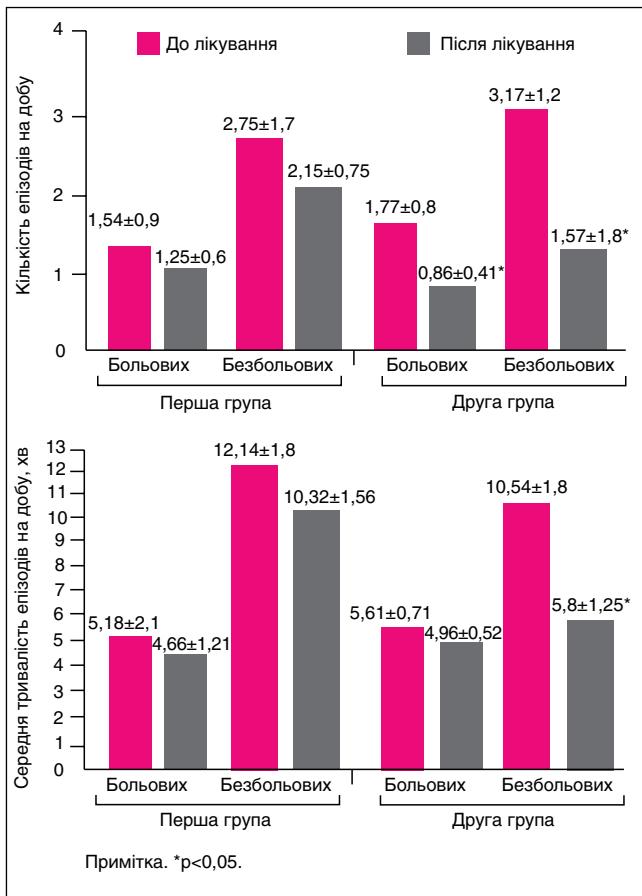


Рис. 2. Динаміка параметрів ішемії міокарда хворих на IXC на тлі терапії в різних групах дослідження

## Результати та їх обговорення

У результаті проведеного лікування в обох групах відзначали покращення як суб'єктивного стану, так і показників об'єктивного стану обстежуваних пацієнтів. Зменшилися загальна кількість нападів стенокардії та кількість нападів, які потребували прийому нітрогліцерину. Всі зміни клінічного перебігу підтверджувалися покращенням результатів дослідження. Проте результативність лікування різнилася залежно від призначеної терапії. Клінічно значущий результат лікування відзначали у 48 і 73% пацієнтів першої та другої групи відповідно. Так, у групі пацієнтів, які отримували додатково Метамакс, істотно зменшилася частота нападів стенокардії на тиждень: цей показник становив 7,1±1,3 до лікування та 3,8±0,9 після терапії ( $p<0,05$ ), у першій (контрольній) групі – 6,2±0,9 та 4,9±1,8 відповідно. Скоротилася й потреба в прийомі нітрогліцерину. В групі хворих, що додатково приймали Метамакс, після проведеного терапії призначали 1,7±1,2 таблетки нітрогліцерину на тиждень, а в групі порівняння – 3,86±1,6 (рис. 1).

Таблиця 2. Динаміка категорій ішемії в пацієнтів на тлі різного лікування

Категорія	Перша група	Друга група
Стенокардія напруження I ФК, % (n)	13 (4)	27 (8)
Стенокардія напруження II ФК, % (n)	57 (17)	50 (15)
Стенокардія напруження III ФК, % (n)	30 (9)	23 (7)
Фракція викиду <40%, % (n)	13 (4)	7 (2)

У ході аналізу даних добового моніторування ЕКГ було отримано такі результати.

У пацієнтів, котрі отримували додатково до базової терапії Метамакс, як кількість, так і тривалість епізодів ішемії істотно відрізнялися від хворих, що отримували лише базову терапію. Особливо це стосувалося епізодів безболівової ішемії (рис. 2).

Збільшення або зникнення депресії сегмента ST відзначали у другій групі у 56% пацієнтів та в контрольній групі – у 48%.

Істотне зменшення проявів ішемії в пацієнтів, які приймали Метамакс, відобразилося в зміні структури ФК серед обстежуваних хворих. Не виявлено змін щодо кількості пацієнтів, які належали до III ФК, а серед інших отримано позитивну динаміку. Так, у результаті застосування препаратору Метамакс у групі стенокардії II ФК відзначено зменшення кількості пацієнтів із 60 до 50%, тоді як у групі порівняння цей показник становив 63% до лікування та 57% – після (табл. 2).

Принципове зменшення ішемії міокарда в разі застосування препаратору Метамакс привело до виражених позитивних змін систолічної функції лівого шлуночка.

Отже, наше дослідження вкотре підтвердило ефективність препаратору Метамакс у лікуванні пацієнтів з IXC.

Терапія препаратором Метамакс характеризувалася хоборошою переносимістю, випадків виникнення побічних реакцій та відмови пацієнтів від лікування не зареєстровано.

## Висновки

1. Терапія препаратором Метамакс у хворих на IXC проводжується додатковим антиангінальним та антиішемічним ефектами.

2. Додавання препаратору Метамакс до базової терапії зумовлює швидше покращення клінічного стану та істотно підвищує ефективність базової терапії.

3. Призначати Метамакс доцільно на ранніх стадіях IXC як для підвищення ефективності основної терапії, так і для гальмування прогресування захворювання.

4. Метамакс поєднує в собі основні вимоги до сучасних препаратів – ефективність та безпечності.

37

## Анкета читателя

Здоров'я України®  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

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

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

Фамилия, имя, отчество .....

Специальность, место работы .....

Индекс .....  
город .....  
село .....  
район .....  
улица .....  
корпус .....  
Телефон: дом. ....  
раб. ....  
моб. ....  
E-mail: ....

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

Подпись \_\_\_\_\_

## Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер  
«Кардиология, ревматология, кардиохирургия»?

Назовите три лучших материала номера .....

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

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть? .....

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера  
«Кардиология, ревматология, кардиохирургия»?

На какую тему? .....

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



# Роль клинической фармакологии в соблюдении стандартов и индивидуализации фармакотерапии

**По определению Всемирной организации здравоохранения, клиническая фармакология – это наука, занимающаяся изучением лекарственных средств (ЛС) в применении к человеку. История клинической фармакологии начинается с середины прошлого столетия, и с тех пор этот раздел медицины динамично развивается – параллельно с лекарственной терапией.**



Сегодня без клинической фармакологии невозможно представить решение одной из главных задач, которые ставятся перед современной медициной, – внедрение персонифицированного подхода к лечению пациентов. О перспективных направлениях клинической фармакологии в целом и о задачах, которые стоят сегодня в этой области в Украине, наш корреспондент беседовала с руководителем отдела клинической фармакологии ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско НАМН Украины» (г. Киев), доктором медицинских наук Сергеем Николаевичем Кожуховым.

**?** Сергей Николаевич, какие основные этапы развития клинической фармакологии можно выделить?

– Научные основы клинической фармакологии закладывались в 30-х гг. прошлого века, когда происходили фундаментальные открытия в области лекарственной терапии и начинали применяться сульфаниламиды, блокаторы Н<sub>1</sub>-рецепторов, первые антигипертензивные средства и другие препараты. В этот период началось накопление необходимого багажа знаний об эффектах и механизмах действия отдельных ЛС. Эти знания в последующем послужили основой для создания соответствующих разделов фармакологии, изучающих фармакодинамику и фармакокинетику ЛС. Клиническая фармакология тогда зарождалась, знаниями о фармакодинамике препаратов владели врачи, и эта наука была создана на стыке двух других наук: фармакологии и клинической медицины. Труды выдающихся терапевтов и первых клиницистов-фармакологов дали существенный толчок к переоценке роли ЛС в повседневной клинической практике. Одним из них таких ученых был академик Б.Е. Вотчал – автор уникальной книги «Очерки клинической фармакологии» (1965), которая способствовала формированию фармакологического мышления у врачей.

В 1960-1970 гг. во всем мире появились научные школы фармакологов и фармакотерапевтов, лаборатории, кафедры, отделения и институты клинической фармакологии. Таким образом, произошло окончательное формирование новой дисциплины.

В начале XXI века клиническая фармакология стала основой рационального применения препаратов, а фармакокинетические исследования – неотъемлемым компонентом изучения свойств ЛС. Достижения клинической фармакологии, появление новых разделов в этой науке позволили вывести лекарственную терапию на совершенно новый уровень. Наибольший интерес, конечно же, представляют сегодня относительно новые разделы клинической фармакологии – фармакоэкономика и фармакогенетика.

**?** Какие перспективы связаны с развитием этих разделов?

– Оценка фармакоэкономической эффективности терапии – это требование сегодняшнего времени, то, без чего мы не сможем обойтись при внедрении системы страховой медицины. Экономическая оценка фармакотерапии должна осуществляться на всех уровнях – от государственного до уровня конкретного лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ), и важна она как для общества в целом, так и для каждого пациента. Это соответствует современным принципам рациональной фармакотерапии, которая должна быть «...адекватной клиническому состоянию пациента, в дозах, соответствующих его индивидуальным особенностям, в течение должного времени и по самой низкой стоимости» (J. Quick. Managing Drug Supply, 1997). Использование данного принципа особенно актуально для нас сегодня, когда мы учимся прогнозировать затраты на лечение и соотносим возможности государства в оплате лекарств при формировании системы реимburсации, при выборе конкретных препаратов для внесения в формулярные списки, подготовке стандартов лечения. Отмету, что оценка экономической эффективности разных методов фармакотерапии – не такая простая задача, как может показаться на первый взгляд, поскольку осуществляется она с учетом не только цен препаратов в аптечной сети, но и многих других факторов.

В качестве конкретного примера можно привести прогнозирование затрат, связанных с длительной пероральной антикоагулянтной терапией у пациентов высокого риска тромбоэмбологических осложнений при применении варфарина и новых оральных антикоагулянтов (НОАК). Цена варфарина, безусловно, ниже таковой у НОАК, но если учитывать стоимость лабораторного контроля международного нормализованного отношения (МНО) при приеме этого препарата и стоимость лечения осложнений (тромбозов или кровотечений), связанных с неудержанием МНО в терапевтическом окне, то в итоге лечение варфарином обходится дороже, чем прием НОАК. Это показано и на примере других современных препаратов. Таким образом, при наличии системы государственного медицинского страхования фармакоэкономическая эффективность лечения инновационными препаратами является более высокой по сравнению с более дешевыми средствами с худшим профилем безопасности и менее удобными в применении.

Что касается фармакогенетики, то влиянию генетических факторов на фармакодинамику и фармакокинетику ЛС и связанным с этим возможностям индивидуализации терапии сегодня уделяется огромное внимание. Именно фармакогенетика во многом объясняет индивидуальные особенности реакции на применение ЛС, такие как толерантность или высокая чувствительность к препарату, непереносимость. В качестве примера вновь можно привести варфарин, на эффективность которого значительное влияние оказывают генные мутации (CYP2C9 и VKORC1). Выявление этих мутаций поможет отбирать пациентов для терапии этим препаратом, у которых он будет эффективен, что снизит риск развития осложнений. То же самое можно сказать и в отношении других препаратов, например ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Наличие информации о неэффективности ИАПФ у пациента с сердечной недостаточностью позволяет обеспечить блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с самых первых этапов лечения путем назначения сартанов или антагонистов альдостерона, что является важным условием замедления прогрессирования сердечно-сосудистого континуума у этих больных.

К сожалению, в нашей стране фармакогенетические исследования пока проводятся только в рамках научных работ, хотя уже сегодня мы могли бы использовать их потенциал для индивидуализации лечения пациентов высокого риска.

**?** Тем не менее в Украине создана прочная база для развития клинической фармакологии и ее активного внедрения в практическую медицину. Какие наработки сегодня используются для оптимизации лекарственной терапии в реальной врачебной практике?

– Говоря о развитии клинической фармакологии в нашей стране, хотелось бы сначала обратиться к истории и напомнить, что в Украине первое упоминание о создании отдела клинической фармакологии при институте клинической медицины (сегодня – ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины) относится к 1936 г.

С 1995 г. на базе научного подразделения института был организован отдел фармакологического надзора Государственного фармакологического центра Министерства здравоохранения (МЗ) Украины под руководством профессора А.П. Викторова. Профессор А.П. Викторов – один из основателей Государственного фармакологического центра МЗ Украины, основатель системы контроля безопасности ЛС в нашей стране и один из разработчиков 1-й Национальной фармакопеи Украины и Государственного формуляра ЛС. Именно под руководством профессора А.П. Викторова было организовано такое направление, как изучение нежелательных побочных реакций сердечно-сосудистых и нестериоидных противовоспалительных ЛС при их применении в медицинской практике. На сегодня в нашем отделе накоплен большой опыт проведения клинических исследований разных фаз, начиная от первой (на здоровых добровольцах) и заканчивая четвертой фазой (постмаркетинговые исследования).

В целом в Украине действительно достигнут определенный успех в решении определенных академических и теоретических задач в области клинической фармакологии. Изменения, произошедшие в социально-экономическом устройстве нашей страны, ускорили переход от теоретических обоснований рационального применения ЛС к практическому воплощению этих идей. Следует отметить положительные изменения, которые происходят в последние годы в силу принятия нового законодательства в сфере фармакологического надзора и интеграционных процессов в рамках Европейского Союза. Сегодня активно внедряется в практику врача формулярная система как на государственном, так и на локальных уровнях; происходит жесткий отбор ЛС на основе лучшего мирового опыта. Частично разработаны и утверждены в виде приказов МЗ Украины стандарты оказания медицинской помощи на разных уровнях аккредитации, и в этот процесс вовлечены ведущие специалисты по различным направлениям, профильные общества и ассоциации. Арсенал препаратов на украинском фармацевтическом рынке постоянно обновляется, поэтому проводятся новые рандомизированные клинические исследования, меняются подходы к стратегии и тактике лечения, определены временные интервалы для пересмотра стандартов лечения. Отмету, что на современном этапе требования к уровню подготовки клинических исследователей возросли: требуются знания не только в области медицины, принципов надлежащей клинической практики (GCP), но также в области юридических и этических вопросов, и наши специалисты стараются соответствовать этим требованиям.

В Украине уже накоплен определенный опыт систематизации данных о побочных явлениях ЛС в реальной практике, и создана законодательная система по выявлению, рапортованию и учету неблагоприятных эффектов. Однако следует отметить очень низкий уровень активности врачей. Поэтому одна из ближайших наших задач – дальнейшая учебная, разъяснительная и методологическая работа на различных уровнях (от студентов до практикующих врачей, провизоров, фармацевтов) для более глубокого внедрения в практическую медицину знаний о роли и значении побочных явлений на фоне фармакотерапии.

**?** Какие еще задачи в области развития клинической фармакологии требуют решения в ближайшее время?

– Как показывает опыт зарубежных стран, целесообразным является введение новой врачебной специальности – «врач – клинический фармаколог». Наличие таких специалистов в ЛПУ предоставляет реальные возможности проведения индивидуальной фармакотерапии, способствует профилактике и своевременному выявлению и лечению побочных эффектов ЛС, обеспечивает информацию о наиболее востребованных препаратах и осуществление контроля правильности их использования в рамках существующих формуларов и клинических протоколов.

Страны, в которых клиническая фармакология давно иочно интегрирована в структуру системы здравоохранения, достаточно быстро ощутили практические преимущества такой интеграции. Прежде всего это возможность клинико-фармакологического консультирования больных, оценка общего уровня фармакотерапии в ЛПУ, контроль работы лабораторий лекарственного мониторинга, проведение образовательных программ для медицинского персонала, информирование врачей о новых лекарственных средствах. Не менее важными являются и организация работы по контролю повседневных врачебных назначений, выявление и решение проблем, связанных с фармакотерапией больных. Необходимо отметить, что отделы клинической фармакологии при ЛПУ не являются прерогативой только экономически развитых стран. В развивающихся странах, например Индии, также активно развиваются отделы клинической фармакологии и фармакокинетические лаборатории, что приносит ощутимый экономический эффект. Наш научный отдел совместно с клиническим подразделением, организованным на базе института, – один из немногих в Украине, и создание таких отделений в украинских ЛПУ очень актуально, учитывая, что до сегодняшнего дня из всех назначаемых препаратов примерно 50% используются в рамках формуларя. Врачи старших поколений «по привычке» продолжают назначать большое количество ЛС, которые появились несколько десятилетий назад и не имеют доказательной базы, отвечающей современным критериям. Это приводит к полипрагмазии, переориентации пациентов на прием препаратов, не влияющих реально на прогноз, качество и продолжительность жизни. Таким образом, контроль врачебных назначений со стороны клинических фармакологов необходим, особенно в условиях отсутствия системы страховой медицины.

**?** На Ваш взгляд, в ближайшее время следует ожидать каких-либо продвижений по всем проблемным вопросам в области клинической фармакологии, учитывая трудности с финансированием медицинских учреждений?

– По моему мнению, следует не ждать, а искать способ что-то делать, не стоять на месте. Даже в условиях недостаточного финансирования следует стремиться делать что-то новое или совершенствовать в том, что мы, как мне кажется, уже знаем и умеем. Например, четкое следование стандартам лечения и протоколам не требует от нас материальных затрат, и, если мы научимся этому, нам в последующем будет проще адаптироваться к работе в условиях страховой медицины. Ничего, кроме ответственности и небольшого количества времени, не требуется и при составлении рапортов о побочных эффектах препаратов, а это тоже весомый вклад в процесс отбора ЛС. У многих из нас есть многолетние наработки и идеи, которые требуют развития, – не следует их откладывать до лучших времен, необходимо уже сейчас искать пути реализации. Например, для меня как для врача, долгое время проработавшего в отделении реанимации и интенсивной терапии института, очень интересно было бы получить подтверждение возможности дополнительной кардиоцитопротекции с целью ограничения зоны некроза в ходе многоцентрового рандомизированного клинического исследования. Ведь на сегодня ни одно крупное исследование с корректным дизайном не подтвердило эффективность цитопротекторной терапии (то есть влияние на жесткие конечные точки, такие как кардиоваскулярная смерть и нефатальный инфаркт миокарда) при остром коронарном синдроме со стойкой елевацией сегмента ST. Наше видение перспектив такой терапии у пациентов с инфарктом миокарда основано на данных экспериментальных исследований, в которых продемонстрировано влияние на объем некроза, дилатацию камер сердца, фракцию выброса левого желудочка, нарушения ритма. Проблема дополнительного цитопротекторного влияния при инфаркте миокарда активно исследуется и за рубежом, тем интереснее будет проанализировать данные всеукраинского многоцентрового исследования с применением биофлавоноида кверцетина у пациентов с механической реперфузии – со стентированием коронарных артерий. Это исследование почти закончено, и его предварительные результаты достаточно оптимистичны.

Подводя итоги вышеизложенного, хотелось бы еще раз сделать акцент на важной роли клинической фармакологии в современной медицине, нацеленной, с одной стороны, на четкое выполнение стандартов лечения, с другой – на отказ в определенных ситуациях от шаблонов и индивидуализацию фармакотерапии. Использование возможностей клинической фармакологии – это современный подход к выбору препарата у конкретного пациента, а это, в свою очередь, требует глубоких знаний и высокого профессионализма.

Подготовила Наталья Очеретянская

# Лечение подагры фебуксостатом: опыт Великобритании

**Несмотря на повсеместную доступность уратоснижающей терапии и возможность клинического излечения подагры, исследования демонстрируют, что ведение пациентов с этим заболеванием остается субоптимальным даже в развитых странах. База данных общей практики Великобритании демонстрирует, что в 2012 г. врачи применяли уратоснижающую терапию только у 25-30% пациентов с подагрой в течение года после постановки диагноза (С. Kuo et al., 2014).**

Первой линией терапии острой подагры остаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и колхицин. После купирования атаки подагрической артритальной боли пациентов показано назначение уратоснижающей терапии, учитывая, что в течение 3 лет 80% из них испытывают новые обострения артрита (M. Ferraz, B. O'Brien, 1995). Британское общество ревматологии (BSR) в 2007 г. рекомендовало целевой уровень мочевой кислоты (МК) <0,3 ммоль/л (5 мг/дл). Для достижения этой цели в Великобритании применяются два препарата – аллопуринол и фебуксостат.

Пуриновый аналог аллопуринол ингибирует окисление гипоксантина до ксантина и ксантина до МК. В течение многих лет он был единственным ингибитором ксантинооксидазы, применявшимся в клинической практике. Хотя аллопуринол и сейчас остается терапией первой линии в Великобритании, его применение ограничено у пациентов с нарушениями функции почек. Около 5% пациентов не переносят лечение аллопуринолом.

**Фебуксостат** – мощный непуриновый селективный ингибитор обеих форм ксантинооксидазы, в отличие от аллопуринола, который блокирует только восстановленную форму фермента. Благодаря наличию двух путей выведения из организма (метаболизация в печени и фильтрация почками) не требуется коррекция дозы фебуксостата у пациентов с легкой и умеренной почечной или печеночной недостаточностью, а также у лиц пожилого возраста.

В Великобритании фебуксостат (Аденурик) был зарегистрирован в 2010 г. Институт совершенствования клинической практики (NICE) в 2008 г. рекомендовал фебуксостат как препарат второй линии для применения при подагре с хронической гиперурикемией у пациентов, которые не переносят аллопуринол и которым он противопоказан. В этом году ожидается выход обновленных рекомендаций BSR по лечению подагры, в которых не планируется изменение позиции фебуксостата. Рекомендованная стартовая доза – 80 мг в сутки с возможностью повышения через 2-4 нед до 120 мг в сутки для поддержания сывороточной концентрации МК на уровне <0,3 ммоль/л (5 мг/дл).

Рекомендации NICE по клиническому применению фебуксостата основываются на результатах рандомизированных контролируемых исследований II-III фазы и открытых продленных исследований, в большинстве из которых препаратом сравнения служил аллопуринол.

## Доказательства эффективности

В рандомизированном двойном слепом 52-недельном многоцентровом исследовании FACT (M. Becker et al., 2005) изучали эффективность и безопасность фебуксостата в дозах 80, 120 мг и аллопуринола в дозе 300 мг в сутки у пациентов с подагрой и исходным уровнем МК >0,48 ммоль/л (8,0 мг/дл). В первые 8 нед пациенты получали НПВП или колхицин для профилактики обострения подагрического артрита. Первичная цель терапии – снижение уровня МК до <0,36 ммоль/л (<6,0 мг/дл) – была достигнута у 53% пациентов группы фебуксостата в дозе 80 мг в сутки, у 62% в группе 120 мг в сутки и у 21% в группе аллопуринола. Из 156 пациентов с тофусами на момент начала терапии их количество значительно уменьшилось у 83% в группе фебуксостата 80 мг в сутки, у 66% в группе 120 мг в сутки и у 50% в группе аллопуринола. Статистическое превосходство обеих доз фебуксостата в снижении уровня МК наблюдалось со второй недели лечения. Недостатком исследования было исключение пациентов с уровнем креатинина >133 мкмоль/л.

В 28-недельное исследование APEX (H. Schumacher et al., 2008) также включали пациентов с подагрой и исходным уровнем МК >0,48 ммоль/л. Это было единственное исследование фебуксостата с группой плацебо. Доза аллопуринола в этом исследовании подбиралась индивидуально с учетом степени нарушения функции почек. Первичная цель терапии – снижение уровня МК до <0,36 ммоль/л (<6,0 мг/дл) – была достигнута у 48% пациентов группы фебуксостата в дозе 80 мг в сутки, у 65% в группе 120 мг в сутки, у 69% в группе 240 мг в сутки, у 22% в группе аллопуринола и у 0% в группе плацебо. Все дозы фебуксостата обеспечивали статистически значимое преимущество в контроле урикемии.

Преимуществом исследования APEX было включение пациентов с умеренной почечной недостаточностью, и, хотя их было немного (n=40), терапия фебуксостатом в этой подгруппе также была достоверно более эффективной по сравнению с аллопуринолом или плацебо.

Исследование CONFIRMS (M. Becker et al., 2010) подтвердило эффективность и безопасность фебуксостата у пациентов с подагрой и умеренной почечной недостаточностью. Как минимум у 35% участников исходно отмечалось снижение клиренса креатинина в пределах 30-89 мл/мин. В этой подгруппе фебуксостат в дозах 40 и 80 мг в сутки достоверно превосходил аллопуринол (200 мг в сутки) по частоте достижения целевого уровня МК.

## Длительные исследования

Исследование EXCEL (M. Becker et al., 2009) – продленная фаза наблюдения 1086 бывших участников исследований FACT и APEX, которые продолжили прием препаратов уратоснижающей терапии в открытом режиме до 40 мес. Пациентов распределяли в соотношении 2:2:1 в группы терапии фебуксостатом 80 или 120 мг либо аллопуринолом в дозах 100 или 300 мг. В первые 8 нед все участники получали профилактику обострения подагрического артрита колхицином (600 мг в сутки) или напроксеном. В результате у 80% участников групп фебуксостата был достигнут целевого уровня МК в первый месяц лечения, после чего он поддерживался до конца наблюдения у 80% пациентов. Обострение артрита было частым явлением после 8 нед, что совпадало с отменой профилактических препаратов, однако со временем воспаление уменьшалось и на 18-й неделе уратоснижающей терапии отмечалось менее чем у 4% пациентов. Регресс тофусных отложений уратов наблюдался у 46, 36 и 29% участников групп фебуксостата 80 мг, фебуксостата 120 мг и аллопуринола соответственно.

FOCUS (H. Schumacher et al., 2009) – 5-летнее исследование эффективности и безопасности удержания целевого уровня МК <360 мкмоль/л (6,0 мг/дл) путем продления терапии фебуксостатом. 116 пациентов в первые 4 нед исследования принимали фебуксостат в дозе 80 мг в сутки, а также колхицин 600 мг 2 раза в сутки для профилактики обострения подагрического артрита. Затем дозу фебуксостата титровали в три этапа до 24-й недели до достижения уровня МК в пределах 0,18-0,36 мкмоль/л (3,0-6,0 мг/дл). До конца 5-летнего наблюдения уровень МК оставался в этом диапазоне у 93% участников исследования. Эффективность контроля урикемии не зависела от функции почек. Пациенты, у которых исходно были выявлены тофусы, чаще жаловались на обострение артрита в первые недели лечения с пиком на втором месяце (23%), что отражает процесс мобилизации отложений кристаллов уратов из тканей под влиянием ингибитора ксантинооксидазы. Но в дальнейшем за 5 лет наблюдения ни один из пациентов не испытал обострения. К окончанию периода наблюдения тофусы регрессировали у 69% пациентов.

## Безопасность и переносимость

Во всех контролируемых исследованиях, включая продленные фазы, пациенты хорошо переносили терапию фебуксостатом. В единственном исследовании с плацебо-контролем (APEX) частота развития побочных эффектов статистически не различалась между группами фебуксостата и плацебо. Важно отметить, что наличие в анамнезе реакции гиперчувствительности к аллопуринолу не является противопоказанием к назначению фебуксостата.

При анализе объединенных данных исследований FACT и APEX в группах фебуксостата отмечалось численно больше сердечно-сосудистых событий по композитной конечной точке «нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или сердечно-сосудистая смерть». Однако эти различия с группами аллопуринола не достигли статистической достоверности и не повторились в исследовании CONFIRMS. Возможно, более высокая частота сердечно-сосудистых событий была связана с традиционными факторами риска, такими как мужской пол, артериальная гипертензия и диабет. Тем не менее в Великобритании фебуксостат не рекомендован для пациентов с ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью. В настоящее время продолжаются исследования FAST и CARES, в которых изучается кардиоваскулярная безопасность уратоснижающей терапии (W. White et al., 2012; T. MacDonald et al., 2014).

## Резюме для практики

На основании анализа доказательной базы и фармакологических особенностей британские эксперты заключили, что фебуксостат является высокоэффективным уратоснижающим средством и может применяться у пациентов с подагрой и гиперурикемией для достижения целевого уровня МК <0,3 ммоль/л (5 мг/дл) и его поддержания в долгосрочной перспективе. Немаловажным для пациентов преимуществом длительной терапии фебуксостатом является более эффективное разрешение тофусных отложений и сведение к нулю частоты обострений подагрического артрита, что не всегда достигается на субоптимальных дозах аллопуринола. При раннем назначении уратоснижающей терапия предотвращает развитие хронической подагрической артропатии.

В первые недели уратоснижающей терапии возможно обострение артрита вследствие эффекта мобилизации уратных отложений в околосуставных тканях, поэтому рекомендуется одновременное назначение профилактической терапии. С этой целью BSR рекомендует назначать колхицин в дозе 500 мг 2 раза в сутки сроком до 6 мес или (при плохой переносимости колхицина) выбрать оптимальный для пациента НПВП либо препарат из группы коксибов для приема до 6 нед (K. Jordan et al., 2007).

Главным недостатком всех сравнительных исследований было отсутствие возможности титровать дозу аллопуринола. Максимальная доза 300 мг обеспечивала достаточное снижение МК менее чем у половины пациентов, а согласно действующим руководствам некоторым пациентам может потребоваться доза до 900 мг (K. Jordan et al., 2007). Возможно, из-за того, что потенциал аллопуринола не был раскрыт полностью, британские эксперты оставили фебуксостат во второй линии уратоснижающей терапии – как альтернативу для пациентов, которые не переносят аллопуринол или имеют почечную недостаточность. Вместе с тем в последнем обзоре на эту тему они признают, что и в реальной практике врачи часто не доводят дозу аллопуринола до эффективной, особенно у пациентов со сниженной функцией почек (A. Waller, K.M. Jordan, 2017). Если исследования FAST и CARES подтвердят кардиоваскулярную безопасность фебуксостата, британские эксперты готовы расширить показания к применению этого препарата.

Подготовил Дмитрий Молчанов

3 MICT

КАРДІОЛОГІЯ

<b>Новые открытия в области регуляции ренин-ангиотензиновой системы</b>	3
<b>Эффективность комбинации валсартана 160 мг и амлодипина 5 мг по сравнению с удвоением дозы амлодипина при недостаточном снижении артериального давления</b>	5
<b>Ефективність та безпечність застосування препарату Метамакс у клінічній практиці</b>	
М.М. Селюк, М.М. Козачок, О.В. Селюк та ін.	7-8
<b>Ефективність і безпечність застосування лозартану 100 мг або лозартану 100 мг у комбінації з гідрохлоротіазидом у лікуванні пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією та факторами серцево-судинного ризику: спостережне проспективне дослідження в закладах первинної ланки медичної допомоги</b>	
G. Bonner, W. Smolka, C. Jung та ін.	14-16
<b>18 березня 2017 р. на 66-й науковій сесії Американської колегії кардіологів (ACC) було оприлюднено результати нових досліджень</b>	19
<b>5 мая – Всемирный день легочной гипертензии</b>	
Ю.Н. Сиренко, О.В. Александрова, Л.Ф. Коноплева	20-21
<b>Полікапсула для вторинної профілактики серцево-судинних ускладнень – відтепер і в Україні</b>	22-23
<b>Антитромбоцитарная терапия после острого коронарного синдрома: как сохранить баланс эффективности и безопасности?</b>	
A.Н. Пархоменко, Е.А. Коваль	24-25, 27
<b>РЕВМАТОЛОГІЯ</b>	
<b>Лечение подагры фебуксостатом: опыт Великобритании</b>	10
<b>Визначення артрапалгії, клінічно підозрюованої як ревматоїдний артрит: упровадження в реальну клінічну практику</b>	
I.Ю. Головач	60-61
<b>Выбор НПЗП при остеоартрите: доказана или персонализированная медицина?</b>	
I.Ю. Головач	62
<b>Ревматология в Украине сегодня: по итогам научно-практической конференции</b>	
В.Н. Коваленко, Н.М. Шуба, А.С. Свиницкий	64-65
<b>Биологическая терапия в лечении ревматоидного артрита: теория и практика</b>	
H.М. Шуба, Е.А. Гармиш, Т.А. Ковганич	66-67
<b>Перспективи індивідуалізації лікування нестероїдними протизапальними препаратами в ревматології</b>	
O.П. Борткевич	68, 70
<b>Патологія серцево-судинної системи при АНЦА-асоційованих системних васкулітах</b>	
Г.В. Мостбауер, М.Б. Джус	71-73
<b>Внутривенная иммунотерапия и ее эффективность в ревматологии</b>	
А.М. Гнилорыбов, С.Х. Тер-Вартаньян, В.А. Мелехина	74-76
<b>Неонатальний вовчак</b>	
О.Б. Яременко	77
<b>Ураження опорно-рухового апарату у хворих на цукровий діабет і способи їх корекції</b>	
L.В. Журавльова, В.О. Федоров, М.О. Олійник	78-80

An advertisement for Adenurik (febuxostat). The top half features the brand name 'Аденурік®' in large white letters, with '(фебуксостат)' in smaller letters below it. A sunburst graphic is positioned above the brand name. Below the main title, a red banner displays '80 мг N28 та 120 мг N28<sup>[1]</sup>'. The central message in blue text reads 'Лікування гіперурикемії з відкладенням кристалів<sup>[1]</sup>'. A photograph of a person's bare foot is shown, with a red icon of a scale and the number '60' overlaid, representing the target uric acid level. Below this, the text 'Тримайте під контролем!' and 'Щоденно!' is displayed, followed by '[2,3,4]'. The bottom right corner contains the 'BERLIN-CHEMIE MENARINI' logo.

**Лозап® 100 Плюс<sup>1</sup>**

1 таблетка – потрійний захист<sup>\*</sup>

# Перша лінія терапії гіпертензії<sup>2</sup>

**НОВИНКА**



**1**  
раз  
на добу

\* Мається на увазі стабільний контроль тиску, доведена органопротекція та переносимість, подібна плацебо<sup>3-4,5</sup>.

1. Скорочена інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтических працівників, призначена для розповсюдження на науково-практических конференціях. З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування препарату. ЛОЗАП®100 ПЛЮС Р. П. UA/15308/01/01 від 19.07.2016. Наказ МОЗ України №9730. Зміни внесені. Наказ МОЗ України №91091 від 19.10.2016. Інструкція для медичного застосування препарату. Наказ МОЗ України №9730 від 19.07.2016.

2. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Затверджено Наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстренної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». Затверджено Наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р.

3. Alan H. Gradman et all. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 8-Week Trial of the Efficacy and Tolerability of Once-Daily Losartan 100 mg/Hydrochlorothiazide 25 mg and Losartan 50 mg/Hydrochlorothiazide 12.5 mg in the Treatment of Moderate-to-Severe Essential Hypertension. CLINICAL THERAPEUTICS. VOL. 24, NO. 7, 2002

4. Richard B. Devereux et al. Potential mechanisms of stroke benefit favoring losartan in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. Current Medical Research and Opinion; 2007 Vol. 23, No. 2, 443-45.

5. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359:995-1003

**ЛОЗАП® 100 ПЛЮС**

**Клінічні характеристики:**

**Склад:** 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить лозартану калію 100 мг, гідрохлоротіазиду 25 мг. Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Антагоністи ангіотензину II і діуретики. Код АТС C09D A01.

**Фармакологічні властивості.** Лозап® Плюс – це комбінація лозартану і гідрохлоротіазиду. Компоненти препарату проявляють аддитивний антигіпертензивний ефект, знижуючи рівень артеріального тиску більшою мірою, ніж кожен з компонентів окремо. Внаслідок діуретичного ефекту гідрохлоротіазид підвищує активність реніну плазми крові [АРГ], стимулює секрецію альдостерону, підвищуючи рівень ангіотензину II і знижує рівень калію в сироватці крові. Прийом лозартану блокує всі фізіологічні ефекти ангіотензину II і, внаслідок пригнічення ефектів альдостерону, може сприяти зменшенню втрати калію, пов'язаної з застосуванням діуретика. Лозартан чинить помірну урикоузуричну дію, що мінає в разі відміни препарату. Гідрохлоротіазид незначною мірою підвищує рівень сечової кислоти в крові; комбінація лозартану та гідрохлоротіазиду послаблює гіперурикемію, спричинену діуретиком. **Показання:** Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, у яких монотерапія лозартаном або гідрохлоротіазидом не дає змоги адекватно контролювати артеріальний тиск. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до лозартану або до будь-яких компонентів препарату. Підвищена чутливість до похідних сульфаміламідів (таких як гідрохлоротіазид). Резистентні до терапії гіпокаліємія або гіперкальцемія. Анурія. Тяжке порушення функції печінки: холестаз та розлади, пов'язані з обструкцією жовчних шляхів. Рефрактерна гіпонатріемія. Симптоматична гіперурикемія/подагра. Тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хвилину). Вагітність або планування вагітності. **Побічні реакції.** З боку нервової системи. Частота невідома: шкірний червоний вовчак. Результахи досліджень. Рідко: гіперкаліємія, збільшення рівня аланінаміотрансферази [АЛТ]. **Вагітність.** Застосування противоказане. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату дітям (віком до 18 років) не встановлені, тому не слід застосовувати дітям.

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

## ЗМІСТ

## КАРДІОЛОГІЯ

<b>Влияние ИПП на сравнительную эффективность и безопасность тромбопрофилактики клопидогрелем и пасугрелом после ОКС. Исследование TRANSLATE-ACS</b>	27
Larry R. Jackson, Eric D. Peterson, Lisa A. McCoy и др.	
<b>Эбрантил в клинических ситуациях, требующих управляемого снижения артериального давления</b>	29
О.И. Иркін, О.А. Лоскутов	
<b>Высокая доза аторвастатина перед выполнением ЧКВ может предотвращать феномен «no-reflow»</b>	33
Wenbo Liu, Zhipeng Zou, Haipeng Jiang и др.	
<b>Прагматический подход к выбору антиангинальных лекарственных средств у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца</b>	34-35
A.Е. Березин	
<b>Фиксированная комбинация рамиприла и амлодипина: двойная защита органов-мишеней и высокая приверженность, доказанная в реальной практике</b>	37
<b>Желудочковые аритмии и внезапная кардиальная смерть у пациентов с сердечной недостаточностью: лечение и профилактика в свете последних европейских рекомендаций</b>	38-39
<b>Субклинический атеросклероз сонных артерий и сердечно-сосудистый риск: время для переоценки подходов к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний?</b>	41-42
<b>Сартаны в кардиологической практике: заблуждения и здравый смысл</b>	47-48
A.Д. Радченко	
<b>Улучшение когнитивных функций на фоне терапии блокаторами кальциевых каналов: доказательства и клинический потенциал</b>	51
J. Peters, A. Booth, R. Peters	
<b>Эффективность фиксированной комбинации рамиприл/амлодипин в лечении артериальной гипертонии, хронической болезни почек и сахарного диабета</b>	52-53
O.Д. Остроумова, А.А. Зыкова	
<b>Мельдоний при сердечно-сосудистых и метаболических заболеваниях: новые механизмы действия и перспективы клинического применения</b>	54
<b>Урядова програма «Доступні ліки»: акцент на вітчизняні препарати для лікування серцево-судинних захворювань</b>	57
<b>Доступность кардиометаболической терапии как фактор успеха в контроле над стенокардией</b>	58

## КАРДІОХІРУРГІЯ

<b>Поширеність природжених вад серця й магістральних судин у дорослих</b>	17
I.Г. Лебідь	
<b>Обзор рекомендаций Европейского общества кардиологов по ведению инфекционного эндокардита у пациентов с имплантированными внутрисердечными устройствами</b>	43-44
H.T. Ватутин, A.H. Шевелек, E.B. Картамышева и др.	

## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

<b>Роль клинической фармакологии в соблюдении стандартов и индивидуализации фармакотерапии</b>	9
C.Н. Кожухов	
<b>Особливості дисліпідемії як фактора кардіоваскулярного ризику у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутньою ішемічною хворобою серця</b>	30-31
O.O. Крахмалова, O.A. Гетман	
<b>МікроРНК та їхня роль при деяких аутоімунних захворюваннях</b>	49-50
M.Б. Джус	
<b>Навчання крізь усе життя. Як зміниться система підготовки українських медиків?</b>	55-56

ЛІСІМКІДМ-03-2016-0326

Інформація про лікарський засіб, призначена для публікації в спеціалізованих виданнях з медичної тематики для лікарів терапевтів, кардіологів та хірургів. **Карелто®:** Таблетки, еквівалент півлівової оболонки, по 15 мг або 20 мг; 1 таблетка, еквівалент півлівової оболонкою, містить 15 мг рівароксабану; 1 таблетка, еквівалент півлівової оболонки, містить 20 мг рівароксабану. **Будь ласка, зверніть увагу!** Щось детальну інформацію подано в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, також її можна отримати у ТОВ «БАЙЄР». **Показання:** Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердьї та одним чи кількома факторами ризику, такими як застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ЛЕЛА) і профілактика рецидиву ТГВ та ЛЕЛА у дорослих пацієнтів. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до рівароксабану або до будь-яких компонентів препарату. Невадорхенін або стани, що супроводжуються значним ризиком розвитку кровоточі, до яких належать наявні на даний час або нещодавно діагностовані виразки шуніково-кішкового тракту, яловінські пухлини з високим ризиком кровоточі, нещодавно перенесена травма головного або спинного мозку, нещодавно перенесене операцієне втручання на головному, спинному мозку або очах, нещодавно внутрішньоочеперетинні кровоточі, варі

коєне розширення вен стравоходу (виявлене чи підозрюване), артеріовенозні malformacii, анергізма судин або значні за розміром внутрішньоспinalні або внутрішньоцефалічні судинні аномалії. Одночасне застосування з будь-якими іншими антикоагулянтами, зокрема з нефракціонованим гепарином, низькомолекулярними гепарінами (еноксапарін, дафлапарін і т.п.), піходіними гепарінами (енодаліпарін і т.п.), пероральними антикоагулянтами (варфарин, апікасайд, дабигратин і т.п.), окрім специфічних обставин переходу на рівароксабан. **Побічні реакції:** Задіяний на пацієнтів з нефракціонованим гепарином проміжчається у дозах, необхідних для функціонування відповідного категорії центральних вен або артерій. Захворювання починає, які асоціюються з коагулопатією та хімічно значущими ризиком розвитку кровоточі, у тому числі інсульт почінки класу В та С (за класифікацією Чайлда-Пто). Діти віком до 18 років. Період валітності або годування грудю.

Побічні реакції зафіксовані на тілі прийому: часті (частота від >1/100 до ≤1/10) – анемія (включаючи відповідні лабораторні параметри), замарання, головний біль, очний крововилив (включаючи крововилив у кон'юнктиву), артеріальні гіпотензії, гематома, носова кровотеча, кровоаргання, кровоточі з яєчниками, шуніково-кішкові кровоточі (включаючи ректальну кровоточі), біль у шуніково-кішковому тракті житті, дисп'єзія, запор, діарея, блівниця, сіверж (включаючи нечасті випадки геморазів), сірцеві висипання, екзоїд, цікнічні та підліжній кровоточі, варі

(включаючи гематію і менорагію), порушення функції нирок (включаючи підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини в крові), гарячка, периферичний набряк, загальне погріщення самопонуття та зниження активності (включаючи атомізованість та астенію), підвищення рівня трансаміназ, постпроцедура кровоточі (включаючи післяопераційний анемію та кровоточі з ран), синіці, секреція з ран. Детальну інформацію про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. **Дата останнього перегляду Інструкції** – 24.02.2016. Відпускається за рецептом.

\* Під виразом «докази та досвід» мається на увазі результати досліджень ROCKET AF та XANTUS.

У дослідженні ROCKET AF для пацієнтів із помірною нирковою недостатністю середнього ступеня (Кір 3-4) 49-місячна доза Карелто® становила 15 мг.

Література:

1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 364: 237-246.
2. Tamayo et al. Bleeding in rivaroxaban users with AF. Clin Cardiol 2012; 35: 63-68.
3. A. John Camm et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. European Heart Journal 2015; doi: 10.1093/eurheartj/ehu394.
4. Keith A.A. Fox, Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment, European Heart Journal (2011) 32, 2387-2394.

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

# Ефективність і безпечності застосування лозартану 100 мг або лозартану 100 мг у комбінації з гідрохлоротіазидом у лікуванні пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією та факторами серцево-судинного ризику: спостережне проспективне дослідження в закладах первинної ланки медичної допомоги

**Підходи наявних міжнародних керівництв із лікування артеріальної гіпертензії суттєво відрізняються. У керівництві Об'єднаного національного комітету США, виданому 2003 року (JNC-7), основну увагу приділено абсолютною значенням артеріального тиску (АТ) при визначені необхідності та типу лікування. На відміну від цього, у керівництві Європейського товариства гіпертензії / Європейського товариства кардіології (ESH/ESC) 2003 року підкреслено, що діагностика та лікування артеріальної гіпертензії мають залежати не тільки від ступеня її тяжкості, а й від кількісної оцінки загального («повного») серцево-судинного ризику; цей підхід збережено та доповнено в керівництві 2007 року.**

## Вступ

Запропоновано розподілення за серцево-судинним ризиком на чотири категорії, а саме: «немає інших факторів ризику при гіпертензії», «один-два фактори ризику», «три чи більше факторів ризику, метаболічний синдром, субклінічне порушення функції внутрішніх органів або цукровий діабет», а також «виявлене захворювання серцево-судинної системи чи нирок». В останніх двох категоріях навіть «нормальний високий» систолічний або діастолічний АТ наражає пацієнта на високий або дуже високий додатковий ризик, і в рекомендаціях підкреслено, що в усіх категоріях відносний ризик є вищим за середній.

Значна частка пацієнтів у повсякденній клінічній практиці мають есенціальну гіпертензію із супутніми захворюваннями та станами, які збільшують їх серцево-судинний ризик. У репрезентативній вибірці з 55 518 взятих поспіль пацієнтів, яких оглянули сімейні лікарі, 36,3% мали гіпертензію з частими супутніми захворюваннями чи факторами ризику (ожиріння – 51%, дисліпідемія – 50%, цукровий діабет (ЦД) – 29%, діагностована ішемічна хвороба серця (ІХС) – 24%, серцева недостатність – 17% і гіпертрофія лівого шлуночка – 13%). Також гіпертензію із супутнім ЦД було проаналізовано в реєстрі DUTY (де лише 8% із 50 035 пацієнтів досягали цільового значення АТ) та в інших реєстрах і дослідженнях. Обидва захворювання збільшують фактори ризику раптової серцевої смерті, ІХС і серцевої недостатності та в чотири рази підвищують ризик смертності порівняно з особами без гіпертензії й ЦД. ЦД належить до тієї самої категорії факторів ризику, що й субклінічне порушення функції внутрішніх органів (мікроальбумінурія, гіпертрофія лівого шлуночка, низький гомілково-плечовий індекс, потовщення стінки сонної артерії тощо). Серед цих станів альбумінурія як маркер пошкодження судин у нирках відіграє дуже важливу роль, тому що вона часто спостерігається саме в пацієнтів із діабетом, є важливим предиктором підвищення АТ, явної нефропатії та передчасної серцево-судинної смерті й піддається лікуванню. У пацієнтів із ЦД 2 типу пригнічення ренін-ангіотензинової системи інгібіторами АТ<sub>1</sub>-ангіотензинових рецепторів, таких як лозартан, у дослідженні RENAAL мало ренопротекторну дію. У клінічній практиці лозартан часто призначають разом із діуретичним препаратом гідрохлоротіазидом (ГХТ) для підсилення антигіпертензивної дії. Однак досі існують прогалини у знаннях про ефективність та переносимість лозартану у високих дозах як монотерапії чи в комбінації з ГХТ у невідібраних «реальних»

пацієнтів, які мають кілька супутніх захворювань і приймають інші препарати. Крім того, відомостей про застосування високих доз лозартану менше, ніж щодо нижчих доз. Дані про комбінацію цих препаратів також обмежені.

З огляду на цю інформацію ми поставили за мету зібрати дані про ефективність і безпечності застосування в клінічній практиці лозартану 100 мг ± ГХТ 25 мг у пацієнтів з есенціальною гіпертензією, з акцентом на пацієнтів із гіпертонічним ураженням органів-мішеней (ЦД і мікроальбумінурія). Конкретні цілі були такими: (1) описати профіль факторів ризику в пацієнтів, яким у закладах первинної ланки медичної допомоги призначили високі дози лозартану 100 мг ± ГХТ 25 мг; (2) дослідити антигіпертензивну дію, ефективність і переносимість лозартану чи комбінації лозартан + ГХТ у пацієнтів із гіпертензією залежно від наявності різних супутніх захворювань; (3) порівняти контрольні значення АТ, установлені керівництвами, з індивідуальними цільовими значеннями, встановленими лікарями.

## Методи

### Дизайн

Багатоцентрове відкрите непорівняльне проспективне дослідження IV фази, яке тривало 10–14 тиж., було проведено 1562 терапевтами по всій Німеччині. Три типи лікарів первинної ланки («сімейних лікарів») Німеччини були представлені у відповідних пропорціях: лікарі, що спеціалізуються на терапії, терапевти, які працюють сімейними лікарями, і невеликий відсоток «лікарів-практиків» (із відносно невеликим досвідом роботи). Майже всі терапевти працювали поодинці чи разом із колегою, але не в амбулаторійних відділеннях лікарень. На процедури та рішення лікарів не впливали, їх могли самостійно обирати пацієнтів для лікування зареєстрованим препаратом під спостереженням, вирішувати, як діагностичні процедури проводити та як контролювати перебіг лікування або які додаткові препарати чи препарати для одночасного застосування призначати. Були отримані дані про анамнез пацієнтів і головні параметри ефективності у вигляді форм звітності про клінічні випадки (ФЗКВ) і про побічні реакції (ПР). Терапевти були зобов'язані повідомляти про серйозні ПР (СПР) за допомогою відповідної форми, которую вони мали протягом 24 год надіслати виробнику («Ем.Ес.Ді. ХіброФарм ГмбХ», Гаар, Німеччина) як монотерапії чи таблеток лозартану, вкритих плівкою оболонкою, 100 мг (Лозар Протект 100 мг; «Ем.Ес.Ді. ХіброФарм ГмбХ», Гаар, Німеччина) як монотерапії чи таблеток лозартану, вкритих плівкою оболонкою, 100 мг у поєднанні з ГХТ 25 мг у фіксованій дозі як комбінованої терапії (Фортзаар 100/25 мг; «Ем.Ес.Ді. ХіброФарм ГмбХ», Гаар, Німеччина). Було дозволено призначати додаткові антигіпертензивні препарати, якщо лікар вважав це доцільним. Лікарів попросили задокументувати відомості про п'ятьох пацієнтів поспіль, яким можна було призначити лікування лозартаном, застосовуючи когортний підхід. У досліджені могли брати участь тільки дорослі пацієнти (>18 років), і відповідно до маркування дані про пацієнтів із тяжкою нефропатією (рівень сироваткового креатиніну >1,8 мг/дл або кліренс креатиніну <30 мл/хв) не документували.

СПР та ФЗКВ регулярно перевіряли на достовірність і повноту.

Дослідження проводили з листопада 2006 по жовтень 2007 року відповідно до Закону Німеччини про лікарські препарати (Arzneimittelgesetz) і рекомендацій щодо планування, виконання та оцінювання постмаркетингових спостережних досліджень, виданих BfArM. У той час для цього типу спостережного дослідження не було передбачено проходження процедури затвердження комітетом з питань етики чи підписання пацієнтом інформованої згоди. Про дослідження, включаючи список лікарів-учасників, було повідомлено Національну асоціацію лікарів, які отримали акредитацію для роботи у страховій медицині, головні асоціації фондів медичного страхування й BfArM. Терапевти-учасники отримали невелику компенсацію за документацію про кожного пролікованого пацієнта, призначену на підставі шкали тарифних ставок для лікарів, рекомендованої BfArM, та кодексу ділової етики у фармацевтичній галузі. Слід зазначити, що тільки з травня 2007 року нові неінтервенційні дослідження в Німеччині, здійснювані фармацевтичними компаніями, які входять до Німецької асоціації фармацевтичних компаній із науково обґрунтованими дослідженнями (VfA), мають подаватися на затвердження комітету з питань етики та потребують отримання підписаної інформованої згоди пацієнтів.

### Пацієнти та проведення дослідження

Планували, що кожен лікар задокументує дані п'яти пацієнтів, які підходять для участі в дослідженні (і кожен лікар отримав п'ять ФЗКВ). Терапевти обрали пацієнтів з есенціальною гіпертензією та вказаними серцево-судинними супутніми захворюваннями для отримання останніми 1 раз на добу таблеток лозартану, вкритих плівкою оболонкою, 100 мг (Лозар Протект 100 мг; «Ем.Ес.Ді. ХіброФарм ГмбХ», Гаар, Німеччина) як монотерапії чи таблеток лозартану, вкритих плівкою оболонкою, 100 мг у поєднанні з ГХТ 25 мг у фіксованій дозі як комбінованої терапії (Фортзаар 100/25 мг; «Ем.Ес.Ді. ХіброФарм ГмбХ», Гаар, Німеччина). Було дозволено призначати додаткові антигіпертензивні препарати, якщо лікар вважав це доцільним. Лікарів попросили задокументувати відомості про п'ятьох пацієнтів поспіль, яким можна було призначити лікування лозартаном, застосовуючи когортний підхід. У досліджені могли брати участь тільки дорослі пацієнти (>18 років), і відповідно до маркування дані про пацієнтів із тяжкою нефропатією (рівень сироваткового креатиніну >1,8 мг/дл або кліренс креатиніну <30 мл/хв) не документували.

Параметри, які документували в ході дослідження, включали демографічні характеристики (ініціали, вік, стать, зріст і вага), медичний анамнез (куріння, ЦД 1 або 2 типу, тип гіпертонічного ураження органів-мішеней або інші супутні захворювання з датою першого виявлення відповідного захворювання) та лікування гіпертензії протягом попередніх 12 міс. Про антигіпертензивну терапію документували такі відомості: дата початку лікування лозартаном 100 мг або комбінацією лозартану 100 мг і ГХТ 25 мг, тип допоміжної антигіпертензивної терапії та індивідуальний цільовий АТ, установлений для конкретного пацієнта.

АТ реєстрували як середнє значення трьох вимірювань. Якщо була можливість, то збирали дані про такі лабораторні показники: креатинін, білок сечі вранці, рівень глюкози крові на пустощі, глікозильований гемоглобін. Скринінг на наявність мікроальбумінурії проводили за допомогою тест-смужок «Мікрал» (Micral) для напівкількісного імунологічного аналізу (Roche Diagnostics, м. Мангайм, Німеччина), які використовували в попередніх скринінгових дослідженнях у закладах первинної ланки медичної допомоги. Після другого візиту через 10–14 тиж повторно вимірювали АТ і записували лабораторні показники за наявності нових даних.

ПР реєстрували наприкінці дослідження з такими характеристиками: опис, перший випадок, ступінь тяжкості, результат (одужання, одужання з розвитком ускладнень, персистенція), імовірність причинно-наслідкового зв'язку (точно, ймовірно, можливо, малоймовірно, точно не пов'язані). Інформацію про СПР передавали виробнику протягом 24 год для подальшого оброблення та звітування до відповідальних інстанцій (BfArM).

### Статистичні міркування

Формальних розрахунків розміру вибірки не проводили, а розмір дослідження базувався на техніко-економічних міркуваннях. Статистичний аналіз проводили описово, а його результати були інтерпретовані в межах дослідження. Було розраховано зниження АТ (середнє, стандартне відхилення) й відсоток досягнення цільового значення АТ (відсотки) в усій вибірці та в підгрупах залежно від призначеного лікування й наявності супутніх захворювань (пацієнти з ІХС, серцевою недостатністю, гіпертрофією лівого шлуночка та захворюванням периферичних артерій). Крім того, було розраховано абсолютну та відносну частоту розвитку ПР і значення ефективності та переносимості.

Були проведени коваріантні аналізи для оцінювання зв'язку між характеристиками пацієнтів (стать, вік, зріст, індекс маси тіла (ІМТ), ЦД, наявність і тип супутніх захворювань) та індивідуальними цільовими значеннями АТ, установленими лікарями. Були розраховані коефіцієнти кореляції для визначення сили зв'язку безперервних змінних. Для аналізу використовували пакет статистичного програмного забезпечення SAS, версія 8.2 для Windows.

**Таблиця 1. Початкові характеристики загальної когорти та наявність супутніх захворювань**

	Разом	ЦД 2 типу	ІХС
Показник	n=7702	n=4298	n=2330
Стать: чоловіча	4088 (53,1%)	2301 (53,5%)	1379 (59,2%)
Вік (років)	63,5±10,7	64,5±9,7	67,4±9,2
IMT (кг/м <sup>2</sup> )	28,7±4,4	29,5±4,5	28,8±4,1
ЦД	4418 (57,4%)	4298 (100%)	1597 (68,5%)
Будь-яке супутнє захворювання	4981 (64,7%)	3228 (75,1%)	1744 (74,8%)
Тривалість есенціальної гіпертензії (років)	7,1±6,0	7,8±6,0	8,8±6,4
Попередня антигіпертензивна терапія	7269 (94,4%)	4172 (97,1%)	2293 (98,4%)
Групи лікування			
Лозартан 100 мг	3521 (45,7%)	1757 (40,9%)	972 (41,7%)
Лозартан 100 мг + ГХТ 25 мг	4143 (53,8%)	2526 (58,8%)	1349 (57,9%)
Будь-яка супутня антигіпертензивна терапія	4197 (54,5%)	2628 (61,1%)	1663 (71,4%)

Примітка. Значення є середніми ± стандартне відхилення або n (%).

**Таблиця 2. Рівень АТ у загальній когорті та за наявності ЦД**

	Разом	Наявність ЦД	Відсутність ЦД
Показник	n=7702	n=4298	n=3284
Встановлений лікарем цільовий систолічний/діастолічний АТ (мм рт. ст.)	131±7/81±5	130±7/80±5	132±7/81±5
Систолічний/діастолічний АТ на початку (мм рт. ст.)	158±14/93±9	158±14/93±9	158±15/93±9
Систолічний/діастолічний АТ наприкінці (мм рт. ст.)	134±11/81±7	134±10/81±7	134±10/81±7
Зниження АТ (із початкового значення до кінцевого)	24±14/12±9	24±14/12±9	24±14/12±9
Досягнення цільового систолічного АТ відповідно до керівництва	4841 (62,9%)	2063 (48,0%)	2717 (82,7%)
Досягнення цільового діастолічного АТ відповідно до керівництва	5815 (75,5%)	2593 (60,3%)	3144 (95,7%)
Досягнення цільового систолічного та діастолічного АТ відповідно до керівництва Micral-Test (альбумін сечі) позитивний	4353 (56,5%)	1635 (38,0%)	2668 (81,2%)
На початку дослідження	2581 (33,5%)	2150 (50,0%)	359 (10,9%)
Наприкінці дослідження	1368 (17,8%)	1160 (27,0%)	176 (5,4%)

**Таблиця 3. Рівень АТ у загальній когорті та за наявності ІХС і ЦД**

	Наявність ІХС		Відсутність ІХС	
	Наявність ЦД	Відсутність ЦД	Наявність ЦД	Відсутність ЦД
Показник	n=1569	n=733	n=2729	n=2551
Встановлений лікарем цільовий систолічний/діастолічний АТ (мм рт. ст.)	130±7/80±5	132±7/81±5	130±7/80±4	132±7/81±5
Систолічний/діастолічний АТ на початку (мм рт. ст.)	158±14/93±9	157±15/92±9	157±14/93±9	159±15/93±9
Систолічний/діастолічний АТ наприкінці (мм рт. ст.)	134±10/81±7	133±11/80±7	134±10/81±7	134±10/81±7
Зниження АТ (із початкового значення до кінцевого)	24±13/12±9	23±14/11±9	24±14/12±9	25±14/12±9
Досягнення цільового систолічного АТ відповідно до керівництва	776 (49,5%)	604 (82,4%)	1287 (47,2%)	2113 (82,8%)
Досягнення цільового діастолічного АТ відповідно до керівництва	940 (59,9%)	707 (96,5%)	1653 (60,6%)	2437 (95,5%)
Досягнення цільового систолічного та діастолічного АТ відповідно до керівництва	607 (38,7%)	595 (81,2%)	1028 (37,7%)	2073 (81,3%)

Примітка. Значення є середніми ± стандартне відхилення або n (%).

**Таблиця 4. Лабораторні показники на початку дослідження та їх зміни наприкінці дослідження порівняно з початковими значеннями**

Параметр (одиниці)	Лозартан 100 мг (n=3521)			Лозартан 100 мг + ГХТ 25 мг (n=4143)			Разом (n=7702)		
	п	Середнє ± стандартне відхилення	Абсолютна різниця	п	Середнє ± стандартне відхилення	Абсолютна різниця	п	Середнє ± стандартне відхилення	Абсолютна різниця
Глюкоза крові (мг/дл)	2973/2391	116±33	-9±23	3539/2932	122±33	-11±24	6545/5348	119±33	-10±23
Глікозильований гемоглобін (%)	2127/1681	6,7±1,0	-0,3±0,5	2734/2271	6,3±0,9	-0,3±0,6	4879/3968	6,9±1,0	-0,3±0,6
Креатинін	2960/2340	1,1±0,3	0,0±0,4	3579/2720	1,1±0,4	-0,1±0,4	6574/5284	1,1±0,4	-0,1±0,4
Альбумін сечі (мг/дл)	2541/2177	13±21	-8±16	3196/2831	18±24	-11±18	5765/5030	16±23	-10±17

Примітка. п – кількість пацієнтів із відповідними значеннями на початку / і на початку, і наприкінці дослідження.

**Результатами****Початкові характеристики**

Дослідження проводили з листопада 2006 по жовтень 2007 року за участю 1562 терапевтів по всій Німеччині. Всього на предмет ефективності та безпечності було проаналізовано дані 7702 пацієнтів. У загальній когорті чоловіків було дещо більше (53,1%), ніж жінок. Середній вік пацієнтів становив 63,5±10,7 року; середній IMT – 28,7±4,4 кг/м<sup>2</sup>. Частка осіб із надмірною вагою (IMT 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>) становила 52,2%, а частка осіб, що страждають на ожиріння (IMT >30 кг/м<sup>2</sup>) – 31,5%. Близько чверті пацієнтів (27,3%) були курцями. В таблиці 1 коротко наведені початкові характеристики пацієнтів загальній когорті та характеристики за головними супутніми захворюваннями відповідно. Більш як половина хворих мали ЦД (n=4298; 57,4%), близько третини (n=2330; 30,3%) – ІХС, близько чверті – тяжку гіпертрофію лівого шлуночка (n=2172; 28,2%), 1079 пацієнтів (14,0%) мали серцеву недостатливість і 690 (9,0%) – захворювання периферичних артерій. Тільки 34 пацієнти (0,4%) мали тяжку гіпертензію (AT >180/110 мм рт. ст.).

У групі пацієнтів, які отримували комбінацію лозартан + ГХТ, стан пацієнтів зазвичай був дещо тяжчим з урахуванням початкових характеристик AT і кількості супутніх захворювань (дані не наведено).

**Попередня й призначена антигіпертензивна терапія**

Майже всі пацієнти (94,4%) отримували антигіпертензивну терапію до початку дослідження, її середня тривалість становила 7,1±6,0 року. 52,7% загальній когорті отримували інгібітори ангіотензинпреретровального ферменту, 48,5% – діуретики, 47,1% – бета-блокатори, 32,8% – антагоністи кальцію та 13,2% – блокатори AT<sub>1</sub>-рецепторів як моно- чи комбіновану терапію.

Лозартан 100 мг призначали 3521 пацієнту (45,7%), лозартан 100 мг + ГХТ 25 мг призначили 4143 пацієнтам (53,8%); лише невелика частка пацієнтів (<3%) перешла з одного з цих режимів на інший протягом періоду дослідження. Тільки 38 пацієнтів (0,5%) отримували інші дози лозартану чи комбінації (іх не оцінювали як окрему підгрупу та включили в загальну когорту). Додаткові антигіпертензивні препарати були призначенні 54,5% пацієнтів: бета-блокатори – 35,7%, антагоністи кальцію – 25,4%, сечогінні препарати – 18,3% (та інші – <5%). Середня тривалість лікування становила 91,9±27,6 дні (тобто 13,1 тиж.).

**Артеріальний тиск**

У загальній когорті середні значення систолічного та діастолічного АТ знизилися на 24±14 i 12±9 мм рт. ст. від початкових 158±14 i 93±9 мм рт. ст. відповідно. При лікуванні лозартаном 100 мг середні значення систолічного та діастолічного АТ знизилися на 13±14 та 11±9 мм рт. ст. від початкових 156±14 та 92±8 мм рт. ст. відповідно, а при лікуванні комбінацією лозартан 100 мг + ГХТ 25 мг – на 25±14 i 12±9 мм рт. ст. від початкових 159±15 i 94±9 мм рт. ст. Крім того, АТ на початку дослідження та досягнуте наприкінці дослідження зниження були майже однаковими в підгрупах із ЦД і/або ІХС відповідно (табл. 2 i 3).

**Досягнення цільового рівня**

Варто зазначити, що приблизно для половини пацієнтів (52,8%) лікарі встановили цільове значення AT (середня різниця систолічний/діастолічний тиск – 3,2±8,3/3,6±6,5 мм рт. ст.), яке було нижче за значення, передбачене керівництвом; у чверті (26,5%) воно відповідало значенню, встановленому в керівництві, а у 20,5% було менш жорстким. У пацієнтів із гіпертензією без ЦД лікарі встановлювали нижче цільове значення, ніж вказано в керівництві (систолічний/діастолічний AT – 132±7/81±5 мм рт. ст.), і діапазон у лікарів становив від 110 до 180 мм рт. ст. для систолічного AT і від 60 до 100 мм рт. ст. для діастолічного AT. За наявності ЦД лікарі встановлювали такі самі значення цільового AT, як рекомендовані в керівництві (тобто в середньому 130±7/80±5 мм рт. ст.). Інші захворювання, такі як явно виражена ІХС (без ЦД), не впливали на цільове значення (132±7/81±5 мм рт. ст. без ІХС у пацієнтів зіставні з 132±7/81±5 мм рт

G. Bonner, Median Kliniken, м. Бад-Кроцинген, Німеччина;  
W. Smolka, C. Jung, K. Bestehorn, медичний відділ, MSD Sharp & Dohme GmbH, Гаар, Німеччина

## Ефективність і безпечності застосування лозартану 100 мг або лозартану 100 мг у комбінації з гідрохлоротіазидом у лікуванні пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією та факторами серцево-судинного ризику: спостережне проспективне дослідження в закладах первинної ланки медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 14.

### Безпечності і переносимості

У цілому частота розвитку ПР була дуже низькою. Повідомлено лише про 41 ПР у 33 із 7702 пацієнтів (0,43% всіх пацієнтів; рис.); 27 із цих ПР були серйозними у 24 пацієнтів (0,31%). Жодна із СПР не була пов'язана з лікуванням лозартаном 100 мг, комбінацією лозартан 100 мг + ГХТ 25 мг або іншими дозами/комбінаціями лозартану. За час дослідження зареєстровано чотири випадки смерті (холангіт, повторний інфаркт міокарда; післяопераційна пневмонія після перелому шийки стегна; рак сечового міхура). Жодну з них лікар або відділ виробника з безпеки лікарських засобів не пов'язали з прийомом лозартану чи комбінації лозартан + ГХТ.

Інші 14 ПР у 9 із 7702 хворих (0,12%) не мали серйозного характеру. 9 із цих несерйозних ПР у 6 пацієнтів (0,08%) були оцінені лікарем як можливі, ймовірні чи точно пов'язані з прийомом лозартану 100 мг або комбінації лозартан 100 мг + ГХТ 25 мг і призвели до припинення терапії. Зокрема, ці ПР проявлялися у вигляді сухого кашлю (3 випадки), болю в животі (1 випадок), свербіжу (1 випадок), алопеції (1 випадок), нездужання (1 випадок) і медикаментозного дерматиту (1 випадок).

### Обговорення

Неважаючи на багаторічне застосування лозартану в клінічній практиці, існує обмежена кількість проспективних контролюваних і відкритих досліджень клінічного застосування лозартану, антагоніста АТ<sub>1</sub>-рецепторів, у високих дозах як монотерапії чи в комбінації з ГХТ. Контрольовані дослідження зосереджувалися на конкретних темах, наприклад впливі препарату лозартан на пацієнтів афроамериканської етнічної групи, пацієнтів із тяжкою гіпертензією на початку дослідження або пацієнтів із початковим лікуванням ГХТ. Доступним дослідженням кінцевої точки, що послужило основою для затвердження комбінації високої дози лозартан + ГХТ, було рандомізоване контрольоване дослідження лікування лозартаном для отримання кінцевої точки зниження гіпертензії (дослідження LIFE). За винятком одного німецького та одного іспанського дослідження

з вивчення добового АТ, за нашою інформацією, немає поточних даних про ефективність і переносимість препарату в невідібраних, «звичайних» пацієнтів у медичних закладах первинної ланки, що пояснює необхідність збору таких даних. Крім того, даних про застосування високих доз лозартану менше, ніж даних про застосування більш низьких доз. Також мало відомостей про застосування комбінації лозартан + ГХТ.

У цьому відкритому проспективному дослідженні лозартан 100 мг як монотерапію чи в комбінації з ГХТ 25 мг призначали 1 раз на добу пацієнтам із високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень. Препарат істотно знижував АТ і добре переносявся. Відсоток досягнення цільових значень був високим як для цільових значень, установлених керівництвом із лікування гіпертензії, так і для індивідуальних значень, установлених лікарями.

### Ефективність

Середнє зниження систолічного/діастолічного АТ на 24/12 мм рт. ст., котре спостерігали в нашому дослідженні, таке саме, як і в останньому відкритому дослідженні, що тривало 4 тиж., із вивчення комбінації лозартан 100 мг + ГХТ 25 мг, у якому взяли участь 1139 пацієнтів із гіпертонією та ЦД, чий рівень АТ не контролювався одним препаратом після індивідуального титрування дози. Також багато відкритих і контролюваних досліджень у групах пацієнтів із різними ступенями гіпертензії поспільно виявили, що призначення комбінації лозартан + ГХТ приводить до клінічно та статистично значущого зниження АТ. Відповідні відсотки терапевтичної відповіді, визначені як діастолічний АТ <90 мм рт. ст. або зниження прийміні на 10 мм рт. ст., були між 63 та 88% (единим винятком було короткострокове дослідження титрування дози за тяжкою гіпертензією).

Пацієнти, яким було призначено комбінацію лозартан + ГХТ, мали дещо вищі значення АТ на початку дослідження та більшу кількість супутніх захворювань, ніж пацієнти, яким було призначено монотерапію лозартаном. Загалом зареєстровані пацієнти мали високий серцево-судинний ризик через наявність ЦД і/або інших факторів ризику. Керівництво Комітету з лікування дорослих

III Національної освітньої програми з холестерину акцентує увагу на тому, що ЦД, цереброваскулярні захворювання та захворювання периферичних артерій є еквівалентами інфаркту міокарда, тобто пацієнти мають такий самий ризик, як і пацієнти, що перенесли інфаркт міокарда й для них суворий контроль рівня ліпідів і АТ є важливою частиною вторинної профілактики. Пацієнти з одночасною наявністю ЦД і гіпертензії мають підвищений ризик розвитку судинних ускладнень, що є підставою для провідних керівництв із лікування гіпертензії та ЦД рекомендувати нижчі цільові значення для цієї групи ризику.

### Досягнення цільового рівня

Відповідно до європейських керівництв керівництво Німецької ліги гіпертензії встановлює такі цільові значення для антигіпертензивної терапії: 140/90 мм рт. ст. для пацієнтів із гіпертензією та без ЦД і 130/80 мм рт. ст. для пацієнтів із гіпертензією та ЦД. Дійсно, єдиним фактором, що впливає на рішення лікарів під час вибору цілі антигіпертензивної терапії, був супутній ЦД. Зниження АТ, досягнуте завдяки фармакотерапії, було майже однаковим в обох групах, тому різниця в лікуванні гіпертензії у пацієнтів із наявністю чи відсутністю ЦД була зумовлена більш жорсткими цільовими значеннями в останній групі.

Цікаво відзначити, що лікарі в середньому встановлювали нижчі цільові значення, ніж ті, що вказані в керівництві. Це може пояснюватися більшою кількістю пацієнтів із високим або дуже високим ризиком, які мали більш виражене покращення при встановленні особливо жорсткого цільового значення АТ, як було продемонстровано в дослідженні НОТ. Багато досліджень за участю пацієнтів зі стабільною ІХС показали, що зниження АТ до досить низьких значень зменшує ризик розвитку судинних ускладнень (дослідження EUROPА, ACTION, CAMELOT). Пацієнти із захворюванням периферійних артерій, яке є маркером поширеного атеросклерозу та пов'язане зі значно більшим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень, ніж ЦД або метаболічний синдром, мали переваги від зниження АТ, як видно в аналізі за підгрупами в дослідженні НОРЕ. Також пацієнти з цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі мали приблизно на чверть менший ризик розвитку повторного інсульту й основних серцево-судинних ускладнень, це стосується навіть пацієнтів із нормальним АТ, у яких значення систолічного тиску було знижено приблизно до 120 мм рт. ст. (дослідження PROGRESS). Раніше існувало твердження, що лікарі лікують пацієнтів із гіпертензією в надмірно стандартизований спосіб, не звертаючи достатньої уваги на супутні захворювання та індивідуальні особливості пацієнта («клінічна інертність»). Однак у зв'язку з високою поширеністю супутніх захворювань, що ускладнюють перебіг основного захворювання, і з огляду на той факт, що лікарі намагаються досягти жорсткого цільового значення АТ у усіх своїх пацієнтів (що також було продемонстровано в таких дослідженнях медичної допомоги первинної ланки, як PROTECT), стандартизований підхід, імовірно, приносить користь пацієнтам. Аналогічно до попередніх досліджень у Німеччині в умовах медичної допомоги первинної ланки жінки та чоловіки отримували одинакове лікування.

### Переносимість і безпечності, включаючи вплив на метаболізм та функцію нирок

Під час лікування лозартаном або комбінацією лозартан + ГХТ лише невелика частина пацієнтів повідомляли про побічні ефекти. Ці дані узгоджуються з добре відомою переносимістю антагоністів АТ<sub>1</sub>-рецепторів, у тому числі лозартану як монотерапії чи в складі комбінованої терапії.

Ми виявили покращення рівня глюкози, ліпідів і ниркових параметрів незалежно від того, призначався лозартан окремо чи в комбінації з ГХТ. Аналогічно в попередньому відкритому спостережному дослідженні IV фази, проведеному в Німеччині з вивчення препарату ірбесартан або комбінації ірбесартан + ГХТ (2/3 пацієнтів приймали комбінацію), повідомляли про подібні покращення показників метаболізму. Було показано, що лозартан не впливає на метаболізм, тому це може бути наслідком дії умов дослідження, які можуть покращити лікування пацієнта чи прихильність пацієнта до терапії. Низка досліджень застосування діуретиків у низьких дозах продемонстрували відсутність негативного впливу на рівень глюкози та ліпідів у разі довгострокового застосування. Позитивний вплив на альбумінурію в нашому дослідженні зустріється з висновками дослідження застосування антагоністу рецепторів ангіотензину II лозартану (дослідження RENAAL), у якому було продемонстровано зменшення альбумінурії в пацієнтів із ЦД 2 типу. Здатність лозартану зменшувати (мікро-)альбумінурію пояснюється інгібуванням ренін-альбостерон-ангіотензинової системи та значною мірою не пов'язана зі зниженням АТ, що робить цей лікарський засіб препаратом вибору для пацієнтів із нирковими захворюваннями.

### Методологічні міркування

Під час інтерпретації результатів цього дослідження слід ураховувати певні методологічні аспекти. Потрібно очікувати похибки відбору пацієнтів, незважаючи на те що лікарі попросили включити послідовно пацієнтів, які підходили для участі в дослідженні. Порівняно з хворими на гіпертензію із закладів первинної ланки медичної допомоги, які не підлягали відбору, що взяли участь у німецькому дослідженні HYDRA, відсоток пацієнтів із супутніми захворюваннями, такими як ІХС або ЦД, був вищим у нашому дослідженні. Крім того, дослідження було неконтрольованим, тому дія ефекту плацебо невідома. Зважаючи на 3-місячний період катамнестичного спостереження, це дослідження тривало значно довше, ніж типові 6-тижневі інтервенційні дослідження антигіпертензивного ефекту, але воно не може відповісти на запитання щодо довгострокового впливу препаратів. Перевагою дослідження є його проведення в умовах амбулаторної допомоги в типових групах пацієнтів, завдяки чому його результати легко використовувати в повсякденній практиці.

Як висновок, результати цього спостережного дослідження підтверджують відомий сприятливий профіль співвідношення користі та ризику лозартану 100 мг або комбінації лозартан 100 мг + ГХТ 25 мг.

### Подяка

**Заява про конфлікт інтересів.** Дослідження проведено за підтримки компанії «Ем. Ес. Ді.», Гаар, Німеччина. Обробку даних і статистичний аналіз було здійснено компанією «Клінікал Траял Каар ГмбХ» (Clinical Trial Care GmbH), м. Мюнхен, Німеччина.

Автори дякують доктору Піттрову (Pittrow), Інститут клінічної фармакології, Дрезденський технічний університет, за інтерпретацію даних. W. Smolka, C. Jung, K. Bestehorn є співробітниками «Ем. Ес. Ді. Шарп & Доме ГмбХ». G. Bonner не має конфлікту інтересів у цьому дослідженні.

Список літератури знаходитьться в редакції.

Current Medical Research and Opinion, 2009; 25 (4): 981-990.

Рис. Побічні реакції



І.Г. Лебідь, к. мед. н., ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ

# Поширеність природжених вад серця ї магістральних судин у дорослих

**Структура захворюваності та поширеності патології серцево-судинної системи (ССС) у різних вікових категоріях різна. Так, у дорослій популяції, без сумніву, переважають ішемічна хвороба серця та цереброваскулярні захворювання. Серед серцево-судинних захворювань (ССЗ) у дитячій віковій групі природжені аномалії серця та магістральних судин посідають першорядне місце і є найбільш актуальною проблемою сучасної дитячої кардіології. Досягаючи дорослого віку (18 років і більше), пацієнти з природженими вадами серця (ПВС) сьогодні змінюють структуру ССЗ і формують більшу частку цієї патології серед дорослого населення в усьому світі. У дітей ПВС виявляють із частотою 4-10 на 1000 живонароджених. Цей показник залежить від різного терміну реєстрації (новонароджені, діти раннього віку тощо) та від географічного розташування країни. У понад 30-40% осіб ПВС діагностують при народженні, тоді як велика кількість таких вад, як відкрита аортальна протока, дефект міжпередсердної перегородки, м'язові дефекти міжшлуночкової перегородки, самостійно закриваються до першого року життя. У метааналізі, проведенному D. van der Linde з урахуванням різних вікових періодів і різних континентів земної кулі, показано, що середня частота ПВС у дітей за останні 15 років становила 9 на 1000 живонароджених.**

Шороку в Україні народжуються близько 4 тис. дітей із ПВС. Поширеність ССЗ серед дітей віком до 17 років у 2014 р. становила 263,3 тис. осіб, або 34,67 на 1000 дітей; захворюваність – 66 391 новий випадок ССЗ, або 8,74 на 1 тис. дитячого населення. Поширеність природженої патології системи кровообігу в дітей у 2014 р. становила 60 360 осіб віком до 18 років, або 7,95 на 1000 дітей; захворюваність у 2014 р. становила 9882 нові випадки. Аналіз щорічної динаміки захворюваності на ПВС у дітей в Україні показав тенденцію до зростання показника (2005 р. – 5947 осіб, 2006 р. – 7066, 2007 р. – 7343, 2008 р. – 7794, 2009 р. – 8927, 2010 р. – 9159, 2011 р. – 10 756, 2012 р. – 10 751, 2013 р. – 11 032, 2014 р. – 9882 особи). Природжені аномалії серця та магістральних судин – хронічні захворювання з по-вільним тривалим прогресуванням, яке не розв’язується самостійно й рідко супроводжується можливістю одужання. Природний перебіг ПВС є несприятливим і супроводжується високою летальністю без своєчасної кардіохірургічної допомоги.

Без сумніву, зростання кількості щорічно виявлених дітей із природженою аномалією серця та магістральних судин має відображення на аналогічних показниках дорослого населення з ПВС.

Однак вичерпних даних про поширеність ПВС серед дорослого населення як у багатьох країнах світу, так і в Україні немає.

У низці публікацій запропоновано підходи до розрахунків поширеності природжених аномалій ССЗ у дорослих. Так, за даними C. Warners і співавт., розрахункова кількість усіх дорослих із ПВС у 2000 р. становила близько 787 800 осіб на 280 млн населення США, з яких близько 419 тис. осіб – це дорослі з помірними та складними ПВС. Розрахунковий показник поширеності визначено як 3,56 на 1000 дорослого населення.

Продовжуючи аналіз кількості дорослих із ПВС, J.I.E. Hoffman і співавт. показали, що у США з 1940 до 2002 р. народилося приблизно 2 млн хворих із ПВС (блізько 1 млн – із простими вадами серця та по 500 тис. – із помірними та складними аномаліями). За умови надання всім хворим відповідної кардіохірургічної та кардіологічної допомоги виживання при цих вадах сягатиме 750 тис., 400 тис. та 180 тис. відповідно, або 67%. Водночас у разі відсутності такої допомоги автори наголошують на дуже низьких показниках – 400 тис., 220 тис. і 30 тис. відповідно, або 32%. Автори зазначають, що 44% хворих матимуть помірні й складні природжені аномалії, а без відповідної допомоги виживання при складних вадах серця становитиме близько 6%, при ПВС – 44%. Поширеність ПВС у дорослих, згідно з цим аналізом, становитиме 1,77-3,88 на 1000 дорослого населення.

S.M. Gilboa і співавт. відзначили, що відсоналення кардіохірургічної допомоги в США сприяло збільшенню кількості дорослих із ПВС у 2010 р., яке перевищило аналогічний показник у дітей (1,4 млн та 1 млн відповідно). Зазначено розбіжності поширеності ПВС у дорослих залежно від раси. Так, серед білого населення цей показник був вищий, сягаючи 6,36 на 1000 осіб, серед чорношкірого – 5,63 на 1000 осіб, серед латиноамериканців – 5,58 на 1000 дорослого населення. Жінок було незначно більше в усіх вікових групах, однак серед осіб віком 25-44 роки в жінок зареєстровано значно більший показник поширеності ПВС – 6,0 на 1000 осіб, тоді як у чоловіків – тільки 3,8 на 1000 дорослих. Отримані показники демонструють значущість гендерних розбіжностей та особливостей серед дорослих із ПВС.

J. Somerville у звіті Британського кардіологічного товариства повідомила про очікувану поширеність ПВС у Великій Британії у 2010 р. до 167 тис. осіб із простими вадами серця та магістральних судин та близько 17 тис.– зі складними аномаліями, що в цілому відповідає 3,3 на 1000 дорослих.

За даними A.J. Marelli і співавт., аналіз медичної документації адміністративної бази даних провінції Квебек (Канада) з 1985 до 2000 р. охопив понад 46 тис. дорослих пацієнтів із ПВС. Поширеність ПВС у цій когорті хворих становила 4,09 на 1000 дорослих. Середній вік пацієнтів у цьому спостереженні – 40 років. У жінок поширеність ПВС була статистично значуще більшою, ніж у чоловіків (4,55 на 1000 жінок проти 3,61 на 1000 чоловіків). Протягом 15 років спостереження відзначено зростання кількості дорослих із тяжкими вадами серця на 85%, кількість яких наприкінці спостереження перевищила кількість дітей з аналогічними ПВС. У наступні 10 років спостереження A.J. Marelli і співавт. завдяки використанню всіх адміністративних баз системи реєстрації послуг лікарів, надання медичної, соціальної та іншої допомоги, реєстру смертності провінції

Квебек (Канада) у 1983-2010 рр. вдалося уточнити демографічні дані щодо дорослих із ПВС. Так, поширеність ПВС серед дорослих за 10 років збільшилася на 57% (6,12 на 1000 дорослого населення) за рахунок приросту складних комбінованих вад серця, що становили більш як половину всіх природжених аномалій у дорослих.

P.M. Frederiksen і співавт., аналізуючи кількість дорослих із вадами серця в Норвегії, представили розрахункові дані про очікування близько 14 тис. осіб віком понад 15 років серед 2,93 млн населення Норвегії. Поширеність ПВС у цій віковій когорті становила 4,54 на 1000 дорослого населення. Популяційне дослідження поширеності ПВС у дорослих у Данії з використанням національного реєстру пацієнтів цієї країни з 5,5 млн населення зареєструвало 13 864 дорослих із тією чи іншою ПВС, народжених після 1963 р. Показник поширеності природжених аномалій серця та магістральних судин становив 3,4 (95% довірчий інтервал 3,4-3,6) на 1000 дорослого населення Данії. Середній вік пацієнтів у цьому дослідженні – 34 роки, з незначним переважанням осіб жіночої статі (46,8% чоловіків, 53,4% жінок). L. Daliento і співавт. повідомляють про очікувану кількість осіб із природженими аномаліями ССЗ серед дорослих в Італії у 2023 р.– близько 94 тис., поширеність – 3,90 на 1000 дорослих.

Однією з глобальних систематизованих баз даних дорослих із природженою патологією ССЗ є загальнонаціональний реєстр ПВС у дорослих із ДНК-банку Нідерландського інституту серця (CONCOR – National registry and DNA bank of adult patients with congenital heart disease), який у 2016 р. охоплював близько 16 тис. хворих із ПВС. T. van der Bom і співавт., проаналізувавши поширеність ПВС у дорослих у Нідерландах (на підставі аналізу Національного реєстру CONCOR), дійшли висновку, що цей показник становить 3220 на 1 млн населення країни (3,22 на 1000 дорослого населення). Визначено, що поширеність складних, помірних та простих вад у дорослих становила 0,17 (5%), 1,17 (36%) та 1,88 (58%) на 1000 дорослого населення.

Аналіз поширеності ПВС у дорослих слід проводити з урахуванням континентальних особливостей. Попередні дослідження були проведені в Північній Америці та європейських країнах. Тому цікавими є публікації з країн Сходу та Азії. Так, Y. Shiina і співавт., використавши урядову систему реєстрації медичних даних, показали, що серед майже 104,5 млн дорослого населення Японії виявлено 409 тис. осіб із природженими аномаліями ССЗ, що становило 3,92 на 1000 дорослих. Важливо, що вже в 1997 р. кількість дорослих із ПВС (51%) перевищила кількість дітей із цією патологією (49%). Близько 32% дорослих із ПВС в Японії мали помірні та складні ПВС. Аналізуючи поширеність ПВС у дорослих в Індії, R. Bhardwaj і співавт. відзначили, що цей показник становив 2,4 на 1000 дорослого населення, з переважанням дефекту міжпередсердної перегородки у структурі вад. У публікації X.K. Liu представлено поширеність ПВС серед студентів Liangshan префектури в провінції Sichuan (КНР). У роботі повідомлено про результати клінічного скринінгового обстеження 10 тис. дорослих, з яких у 68 осіб (0,06 на 1000 дорослого населення) виявлено та підтверджено за даними ехокардіографії природженну аномалію ССЗ. Без сумніву, це дослідження не є специфічним для оцінки поширеності ПВС серед дорослих, однак показує частку простих вад серця, виявлених первинно в дорослом віці.

**Таблиця. Поширеність найчастіших ССЗ серед дорослого населення та прогнозована кількість дорослих із ПВС в Україні у 2015 р.**

Показник	Абсолютний показник	На 1000 дорослого населення
Артеріальна гіпертензія	10 450 502	297,35
Ішемічна хвороба серця	7 804 725	222,07
Гострий інфаркт міокарда	42 371	1,20
Цереброваскулярні хвороби	2 551 645	72,60
Інсульт	96 319	2,74
ПВС (розрахункові дані)	~105 000	3,04

Вивчення динаміки поширеності ПВС у дорослих у РФ продемонструвало відсутність статистично значущого збільшення кількості дорослого населення з ПВС протягом 14 років спостереження (1992-2006) та зменшення кількості зареєстрованих випадків ПВС на 25% і виявленіх уперше на 6,2% за наступні 10 років (2005-2014). Якщо в 1996 р. поширеність ПВС становила 0,55 на 1000 осіб дорослого віку, у 2006 р.– 0,69 на 1000 осіб, то наприкінці 2014 р. було зареєстровано 77 тис. дорослих із ПВС (0,66 на 1000 дорослого населення). У регіональному аналізі поширеність ПВС у дорослих у РФ становила 0,59-0,71 на 1000 осіб віком понад 18 років. Опосередковано структуру ПВС серед дорослого когорті пацієнтів автори пропонують характеризувати за структурою пацієнтів після кардіохірургічних втручань. Так, чотирирічний аналіз хірургічної допомоги хворим на ПВС у РФ (2010-2014) також показав значну тенденцію до збільшення кількості операцій із приводу ПВС серед дітей за відсутності динаміки в дорослих із ПВС. За висновком авторів, сучасна діагностика природжених аномалій серця в педіатричній практиці свідчить про поліпшення та вдосконалення надання допомоги дітям із ПВС, що збільшує виживання таких хворих до дорослого віку. Вочевидь, за такий термін частина дитячого населення перейшла у статус дорослого населення, проте це жодним чином не відобразилося на динаміці поширеності та захворюваності на ПВС у дорослих. Важливо, що офіційні структури не мають достовірної фактичної інформації про причини такої тенденції в дорослих із ПВС.

Підсумовуючи отримані дані щодо поширеності ПВС у дорослих, можна зробити висновок, що єдиного загального показника для всіх країн немає.

Жодна країна не має достовірних даних щодо кількості дорослих із ПВС; цей показник щорічно зростає, змінюючи в подальшому структуру ССЗ у дорослих. Середня очікувана поширеність ПВС у дорослих, за даними літературних джерел, становить 3,04 на 1000 осіб. Екстраполюючи отримані дані на чисельність населення України станом на 1 січня 2016 р. без урахування населення тимчасово окупованої території Автономної Республіки Крим і м. Севастополя та частини зони проведення антитерористичної операції, яке становило 42 590 900 осіб (із них 34 976 900 – віком 18 років і більше), можна прогнозувати, що кількість дорослих із ПВС у нашій країні становитиме близько 105 тис. осіб. Для оцінки значущості цього показника можна порівняти його з поширеністю найбільш частих ССЗ у дорослого населення України, таких як артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, гострий інфаркт міокарда, цереброваскулярні хвороби, інсульт (табл.).

Отже, очевидно, що частка дорослих із ПВС в Україні має бути значною. Однак, по-перше, ми маємо тільки розрахункові дані, отримані на підставі аналізу зарубіжних джерел за відсутності вітчизняних; по-друге, ПВС як нозологічна одиниця часто прихована за іншими діагнозами набутих ССЗ, відображені в статистичних щорічних звітах щодо дорослого населення. ПВС, імов

# TIVOR-L®

## ТІВОРЕЛЬ®



### 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 (ендоліальна) дисфункція
- Дисфункція лівого шлуночка в зв'язку з перенесеним некрозом міокарда і/або гібернацією.



Споряджені інструкції для медичного застосування лікарського засобу ТІВОР-Л®. Спіль 1 мл (чище) для інфузії містить 42 мг арініну / дідронікотіду та 20 мг інікапрініну. Фармакотерапевтична група: Аміноксози. Фармакологічна група: Препаратори для NO-сантиметричного феноформу, що життєві симптоми окису азоту в іншотипічних: Зменшує активіцію й адгезію навколоцитів і тромбоситів до ендотелію судин, притичні симптоми протинагноческих, висвобідання утворення і розвиток атеросклеротичних блоків, прискорює синтез індостану-І-ліпоксигенатів, бере участь у окисненні метаболітомів, а також метаболізму кетогенових лів. Необхідний для транспортування діалектанів організму життєвих хистоліт у метаболізмі для їх подальшого біот-окислення та утворення інієкції. Показані: підвищена скрібба серця, погані настрої, підвищена температура та стисненість серцем, підвищена гострота інфаркту міокарда, стенохідози, тромбозахідози. Підвищена чутливість до притикачів: Експансія порушень функції міокарду, підвищений піщадж, алергічні реакції в аниміях, застосуванням антидіабетичних діуретиків, а також спиртно-алкагольному засобами. Гемолітический фактор у крові, кукоти у роз'єднані, зими в мозці, відхилені, залежані від спиртних, реакції гіперчувствливості, висока концентрація вітамінів, кропотливість, аптечні засоби, відповідальні набряк, колікан, затвердіння тканин, зими серцевого ритму, пульс у вінці звичайний, болі, підвищені сухими, дрібні частички, підвищені інтенсивність, ускладнені та ін. Категорія відповідності за реєстрацією: IV. Регістраційне поєднання №030-УкрДЛ-01/01 до 06.04.2021 р.

Інформація для професійної дилігноти та підприємств медицини і фармації. Для розмежування в спеціалізованих видавництвах для медичних установ і лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях медичну тематику. Інша інформація, в тому числі і мюніципальні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування.

\* Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al. Task Force Members. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 2949–3004.

ЮРІЯ-ФАРМ



**К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

**О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет

**Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»

**Б.М. Венціківський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

**Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

**С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

**Ф.С. Глумчев**, 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, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

**В.В. Корлачов**, 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 гастроenterології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

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

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

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	<b>Ігор Іванченко</b>	Свідоцтво КВ № 14877-3848Р від 15.01.2009 р.
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	<b>Людмила Жданова</b>	Передплатний індекс 037639
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	<b>Тетяна Черкасова</b>	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР	<b>Наталя 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>	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	<b>Ірина Гарнатко</b>	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
ПРОВІДНІ МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	<b>Наталія Семенова</b>	
МЕНЕДЖЕРИ	<b>Юлія Башкірова</b>	<b>Адреса для листів:</b> вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
АСИСТЕНТИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	<b>Інна Головко</b>	<b>Контактні телефони:</b> Редакція.....521-86-98, 521-86-97 Відділ маркетингу.....521-86-91, 521-86-86
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	<b>Зоя Маймаксул</b>	Відділ передплати та розповсюдження.....364-40-28
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	<b>Миррослава Табачук</b>	
	<b>Ганна Дробот</b>	
	<b>Леся Іванченко</b>	Газету віддруковано у типографії «Юнівест-Прінт», м. Київ, вул. Дмитровська, 44-б.
	<b>Івалін Крайчев</b>	
	<b>Сергій Бадеха</b>	Замовлення № . Наклад 15 000 прим.

## ПРЕС-РЕЛІЗ

**18 березня 2017 р. на 66-й науковій сесії Американської колегії кардіологів (АСС) було оприлюднено результати нових досліджень**



У дослідженні EINSTEIN CHOICE ривароксабан компанії «Байєр» продемонстрував вищу ефективність, ніж аспірин, щодо профілактики рецидиву венозного тромбоемболізму (ВТЕ).

- Протягом першого року після припинення антикоагулянтної терапії рецидиву тромбозу сягає майже 10%.
- У дослідженні за участю понад 3 тисяч пацієнтів вивчали застосування ривароксабану в дозах 10 та 20 мг 1 раз на добу порівняно з аспірином у дозі 100 мг 1 раз на добу.
- Ривароксабан був ефективнішим щодо профілактики рецидиву ВТЕ в обох групах дослідження, при цьому показники частоти виникнення масивних кровотеч були дуже низькими і аналогічними показникам у групі аспірину.
- Останні дані було представлено на науковій сесії Американської колегії кардіологів у 2017 р. й одночасно опубліковано в журналі The New England Journal of Medicine.

**Місто Берлін, 18 березня 2017 р.** Компанія «Байєр АГ» та партнер із розробок, компанія «Янссен Фармасьютіклз, Інк.» (Janssen Pharmaceuticals, Inc.), оприлюднили результати дослідження EINSTEIN CHOICE, у котрому було продемонстровано, що застосування перорального інгібітора фактора Ха ривароксабану (Касарелто®) як у дозі 10 мг, так і в дозі 20 мг 1 раз на добу істотно знижує ризик рецидиву ВТЕ порівняно з аспірином (асетилсаліцилова кислота) у дозі 100 мг 1 раз на добу в пацієнтів, які завершили курс лікування тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) чи симптомного тромбозу глибоких вен (ТГВ) тривалістю від 6 до 12 міс.

«У пацієнтів з ідіопатичним ВТЕ або наявними факторами ризику ймовірність розвитку рецидиву тромбозу сягає 10% протягом першого року після припинення антикоагулянтної терапії тривалістю 3, 6 або 12 міс. Однак багато хто з лікарів не схильні призначати антикоагулянтну терапію на триваліший час через невпевненість у тому, що користь для кожного окремого пацієнта буде збалансованою з ризиком», – зазначає Джейфрі Вайц (Jeffrey Weitz), професор медицини та біохімії Університету ім. Макмастера, генеральний директор Дослідного інституту з проблем тромбозу й атеросклерозу м. Гамільтон (Канада) та співголова дослідження EINSTEIN CHOICE. «Результати дослідження EINSTEIN CHOICE віправдовують обіцянку, закладену в його назві, – після реєстрації ривароксабану у дозуванні 10 мг 1 раз на добу разом із уже зареєстрованою дозою 20 мг 1 раз на добу увійде до арсеналу засобів для запобігання рецидивам ВТЕ. Діапазон затверджених доз ривароксабану дасть лікарям змогу прискіпливіше підходити до вибору оптимального режиму тривалої терапії для кожного окремого пацієнта».

EINSTEIN CHOICE – рандомізоване подвійне сліпе дослідження з перевірки гіпотези про вищу ефективність, у якому порівнюються ефективність і безпека застосування ривароксабану (10 або 20 мг 1 раз на добу) та аспірину (100 мг 1 раз на добу) для подовженої терапії ВТЕ (впродовж періоду до 1 року) у пацієнтів з об'єктивно підтвердженою ТЕЛА чи симптомним ТГВ після проходження курсу антикоагулянтної терапії тривалістю 6-12 міс.

Загалом для участі в дослідженні було рандомізовано 3396 пацієнтів у 244 центрах у 31 країні світу. Слід зазначити, що пацієнтів, які потребували продовження антикоагулянтної терапії, не залучали до участі в дослідженні, оскільки дослідження проводили з метою оцінити ефективність і безпеку препаратів у випадках, коли лікарі були непевні щодо доцільності продовження лікування антикоагулянтом у терапевтичних дозах.

Дослідження EINSTEIN CHOICE показало, що ривароксабан у дозі 20 мг 1 раз на добу асоціюється зі зниженням відносного ризику рецидиву ВТЕ на 66% порівняно з аспірином (частота подій становила 1,5 і 4,4% відповідно; відношення ризику (ВР) 0,34; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,20-0,59; p<0,001). У разі застосування ривароксабану в дозі 10 мг 1 раз на добу відзначали достовірне зниження відносного ризику рецидиву ВТЕ на 74% порівняно з аспірином (частота подій – 1,2 і 4,4% відповідно; ВР 0,26; 95% ДІ 0,14-0,47; p<0,001). Частота виникнення масивних кровотеч була аналогічною й дуже низькою в усіх трьох терапевтичних групах і становила 0,5% у групі, де застосували ривароксабан у дозі 20 мг 1 раз на добу, 0,4% у групі, де пацієнти отримували ривароксабан у дозі 10 мг 1 раз на добу, та 0,3% у групі, в якій використовували аспірин.

Крім цього, 18 березня 2017 р. у рамках наукової сесії Американської колегії кардіологів були представлені й опубліковані у виданні The Lancet результати дослідження GEMINI ACS1 – рандомізованого подвійного сліпого дослідження II фази, проведеного у 292 центрах у 21 країні світу за участю 3037 пацієнтів із нещодавно перенесеним гострим коронарним синдромом. Дослідження успішно завершено з демонстрацією зіставного показника клінічно значущих кровотеч (за критеріями TIMI), не пов'язаних з аортокоронарним шунтуванням, у разі комбінованої антитромботичної терапії із застосуванням ривароксабану в дозі 2,5 мг 2 рази на добу додатково до базової терапії клопідогрелем або тікагрелором і при застосуванні аспірину в дозі 100 мг 1 раз на добу в комбінації з клопідогрелем або тікагрелором. Хоча дизайн дослідження GEMINI ACS1 не передбачав оцінювання впливу на ішемічні події, експлоративні сукупні показники ефективності також не відрізнялися в усіх досліджуваних групах.

Дослідження EINSTEIN CHOICE та GEMINI ACS1 доповнюють масштабну програму вивчення ривароксабану, яка згідно з очікуваннями на момент її завершення охоплюватиме понад 275 тисяч пацієнтів як у клінічних дослідженнях, так і в умовах реальної практики.

Повна версія прес-релізу знаходитьться у відділі комунікацій ТОВ «Байєр».

# 5 мая – Всемирный день легочной гипертензии

**Ежегодно 5 мая 30 ассоциаций – членов Европейской ассоциации легочной гипертензии (PNA Europe) из 28 стран мира проводят мероприятия, посвященные данному заболеванию. И в этом году в очередной раз профессиональные и пациентские организации обратят внимание общества на проблемы больных легочной гипертензией (ЛГ). В Украине акции, приуроченные ко Дню легочной гипертензии, помимо образовательной и информационной целей преследуют еще одну, не менее важную: донести до общества, органов власти и организаторов в системе здравоохранения, насколько трудно в одиночку бороться со смертельным заболеванием; как важно осознавать, что ты один на баррикадах и даже близкие и любящие люди не в силах помочь, потому что лечение, которое могло бы продлить твою жизнь на несколько драгоценных лет, недоступно. Почему так важно об этом говорить? Наверное, потому, что современное устройство мира подразумевает участие государства и бизнеса в жизни общества, а значит – каждого человека.**

Нынешняя ситуация, когда дорогостоящее лечение становится проблемой только пациента и его семьи, вызывает вопрос: «Почему нас оставили одних на этой войне?». Этот вопрос справедлив, и вряд ли кто-то сможет дать на него достойный ответ в стране, выбравшей европейский путь развития, что предполагает об юдную ответственность за выполнение своих обязанностей – и гражданина, и государства. Сложные моменты в становлении государства не являются оправданием для того, чтобы не предпринимать никаких мер для помощи тем, кто оказался в меньшинстве. Для Украины данная тема особенно актуальна. Пое-

тому сегодня мы решили привлечь к ее обсуждению тех, кто помогает больным ЛГ бороться за право дышать и жить. Первые вопросы мы адресовали руководителю отдела симптоматических артериальных гипертензий ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», доктору медицинских наук, профессору Юрию Николаевичу Сиренко.

**Юрий Николаевич, в интервью с Вами, опубликованном в прошлом выпуске тематического номера газеты, мы затронули тему реимбурсации и импортозамещения применительно к проблеме обеспечения пациентов с ЛГ доступными препаратами для эффективного патогенетического лечения. С того времени прошли почти три месяца. Удалось ли продвинуться в этом направлении?**

– Напомню, что вопросы реимбурсации и импортозамещения в области препаратов для лечения ЛГ стоят очень остро, поскольку сегодня даже сумма, эквивалентная одной тысяче евро (а именно такова приблизительная стоимость лечения в месяц оригинальным силденафилом с дозировкой 20 мг), является неподъемной для большинства больных. Мы говорим о силденафиле потому, что среди специфических средств для лечения ЛГ именно этот препарат является наиболее известным и доступным в Украине. Силденафил включен в европейские рекомендации и украинский протокол по лечению ЛГ. При этом обе проблемы – и создание системы реимбурсации, и обеспечение импортозамещения – сегодня решить чрезвычайно трудно: первую – в связи с экономической ситуацией в стране, вторую – учитывая трудности регистрации новой формы силденафилла и не- большое количество больных, у которых этот препарат будет востребован. Тем не менее нам удалось прийти к соглашению с одним из украинских производителей – компанией Микрохим, и в настоящее время наметился прогресс в решении данной проблемы. Сегодня компания Микрохим проводит разработку спреевой формы силденафилла, специально ориентированной на лечение легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), и мы надеемся, что в ближайшем будущем наши пациенты будут обеспечены доступным лечением. Отмечу, что появление силденафилла украинского производства с показанием для применения в лечении ЛАГ будет способствовать снижению стоимости терапии для наших больных в несколько раз. Думаю, что нет необходимости напоминать, что это значит для украинских пациентов сегодня, когда бюджет многих семей с трудом покрывает только необходимые расходы и выделить из него средства для серьезного длительного лечения является невыполнимой задачей. Проявление социальной ответственности отечественного фармацевтического бизнеса в этот трудный период особенно важно для всех пациентов с редкими заболеваниями, и мы рассчитываем, что это начинание будет продолжено другими украинскими производителями лекарственных средств. Мы также надеемся,

что в нашей стране будут созданы более благоприятные условия для импортозамещения препаратов, применяющихся в лечении редких заболеваний.

**Почему разрабатывается именно спреевая форма силденафилла и каковы ожидания от применения данной формы препарата?**

– Мы уже говорили о том, что пациенты склонны самостоятельно изменять режим приема таблеток – и с целью экономии, и с целью уменьшения риска развития побочных эффектов. Последние встречаются не очень часто, но тем не менее при приеме силденафилла могут наблюдаться головная боль, расстройства пищеварения, временное нарушение зрения, покраснение кожи. Дозированный спрей на основе силденафилла имеет ряд преимуществ по сравнению с твердыми формами для перорального применения. Более высокая системная экспозиция препарата в виде спрея позволяет достигать сравнимых терапевтических эффектов при приеме более низких доз, и, соответственно, спреевая форма имеет лучший профиль безопасности. Спреевые формы любых препаратов – это всегда возможность уменьшить вероятность системных эффектов и обеспечить прием точных доз без риска вмешательства пациентов. С помощью спрея на основе силденафилла обеспечивается доставка 10 мг действующего вещества с каждым вспрыскиванием. Следует отметить и удобство применения спреевой формы, которое не требует запивания водой, что очень важно, учитывая необходимость трехкратного приема силденафилла в течение суток для лечения ЛГ.

**Специалисты в области ЛГ активно сотрудничают с украинской ассоциацией пациентов с данным заболеванием. Расскажите немного об этом сотрудничестве.**

– Действительно, представители ассоциации и ее глава Оксана Владимировна Александрова принимают активное участие в решении самых разных вопросов, таких как создание единого реестра пациентов с ЛГ, обеспечение больных эффективным лечением, включение их в государственную программу с целью осуществления трансплантации легких за рубежом. Вместе с другими организациями, отстаивающими права больных с орфанными заболеваниями, ассоциация добилась принятия закона о редких заболеваниях, и 15 апреля 2014 года был принят Закон Украины № 1213-VII «Про внесення змін до основ законодавства України про охорону здоров'я щодо запезпечення, профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань», который обеспечил больных ЛГ законодательной базой для реализации своих прав. На сегодняшний день ЛГ внесена в утвержденный Министерством здравоохранения (МЗ) Украины перечень редких заболеваний, а в 2016 году впервые была утверждена программа по обеспечению больных ЛГ лекарственными препаратами. Ассоциация добивалась этого в течение двух лет неустанный борьбы: проводились акции под Кабинетом, Министерством финансов, этот вопрос обсуждался в телеэфирах и СМИ. Однако время работает против наших пациентов, и не все они дожили до утверждения этой программы. К сожалению, закупки препаратов для лечения ЛГ, запланированные на 2016 год, были перенесены на 2017-й, и мы надеемся, что в дальнейшем удастся их проводить вовремя.

В числе приоритетных вопросов, которыми сегодня занимается ассоциация, – работа над продвижением закона, разрешающего трансплантацию органов в Украине. Рано или поздно многие пациенты с ЛАГ сталкиваются с необходимостью пересадки легких или комплекса сердце-легкие, потому что на определенном этапе развития заболевания только эта операция может спасти им жизнь. Хочется верить, что и в данном вопросе удастся достичь успеха, а пока даже такой шаг, как разработка и в скором

времени производство в Украине новой формы силденафилла для лечения ЛГ в самой удобной – спреевой форме, можно расценивать как прорыв, учитывая, в каких условиях нам пришлось этого добиваться.



Всемирный день легочной гипертензии – прекрасный повод для того, чтобы пригласить к участию в беседе главу Украинской ассоциации больных легочной гипертензией Оксану Владимировну Александрову, которую мы попросили рассказать подробнее о деятельности ассоциации.

**Масштабные цели и задачи любой ассоциации пациентов известны, как известно и то, что за каждой победой – маленькой и большой – месяцы и даже годы кропотливой рутинной работы. Расскажите, чем живет сегодня Украинская ассоциация больных легочной гипертензией.**

– Достижение глобальных целей каждой пациентской ассоциации возможно только при условии объединения больных, осознанного понимания, что эффективное лечение и спасение жизни возможно, и очень многое зависит от них самих. Поэтому наша первоочередная повседневная задача – поиск пациентов с ЛГ, предоставление им информации о том, как получить квалифицированную медицинскую помощь, необходимые для лечения препараты, психологическую поддержку и многое другое. В настоящее время для пациентов создан чат, где они общаются, получают ответы на свои вопросы по лечению или решению повседневных проблем. Также созданы группы в популярных социальных сетях, где есть возможность привлечения внимания к проблемам больных ЛГ и обмена информацией на международном уровне со многими подобными пациентскими сообществами мира.

Первая большая встреча пациентов состоялась 16 мая 2014 года в Киеве во время проведения Всемирного дня легочной гипертензии. Пациенты и их родственники, встретившись с волонтерами и врачами, убедились, что не остались наедине со своей бедой. Тогда же они приняли участие в акции под Кабинетом Министров, чтобы заявить о своем праве на жизнь.

Все эти мероприятия получили большой резонанс в СМИ, что стало началом активной борьбы пациентов за доступность лечения. И самым важным на тот момент достижением стало то, что пациенты познакомились друг с другом, наладили контакты между собой, ведь лучшая психологическая и социальная поддержка – это они сами друг для друга. С тех пор ежегодно в мае пациенты и их родственники собираются вместе, чтобы отметить Всемирный день легочной гипертензии.

В 2015 году они стали участниками группы поддержки ЛГ в киевском полумарафоне, участники которого бежали вместо пациентов и продемонстрировали, что одышка, которую спортсмены испытывают во время марафона, близка к тому состоянию, с которым больные ЛГ живут постоянно.

В 2016 году на Михайловской площади в Киеве состоялся сальса-марафон, собравший тысячи людей, решивших поддержать пациентов с ЛГ. На информационных площадках рассказывали о данном заболевании, о жизни пациентов, о проблемах, с которыми столкнулся Киевский детский центр кардиохирургии, на базе которого в 2015 году был создан единственный в стране детский специализированный центр по диагностике и лечению ЛГ.

Самым запоминающимся было выступление девушки – пациентки с ЛГ Антонины Ереско с танцем о жизни с этим заболеванием. В акции участвовал также известный танцор и хореограф Амадор Хосе Лопес Родригес. Это было красивое и радостное мероприятие, которое привлекло внимание многих людей к проблеме ЛГ и подарило нашим пациентам ощущение, что они не одиноки в своей борьбе за жизнь.

Среди наших серьезных достижений хотелось бы также отметить то, что ассоциация стала членом международной организации Eurordis, принимает участие в ее работе, проводит конференции в Украине с участием международных организаций, на которые приглашаются представители МЗ Украины. Ассоциация больных легочной гипертензией как общественная организация принимает участие в рабочих группах МЗ, входит в состав общественного совета при министерстве.

С 2013 года ежегодно представители нашей ассоциации участвуют в Европейской конференции пациентских организаций, которая проходит в Барселоне, получая возможность обменяться опытом с другими европейскими ассоциациями и послушать доклады ведущих мировых специалистов о новых методах диагностики и лечения ЛГ.

В марте 2016 года ассоциацией был организован в МЗ Украины круглый стол, посвященный проблемам трансплантации в нашей стране, участие в котором приняли народные депутаты, украинские хирурги, специалисты зарубежных клиник. Мы очень надеемся, что сможем содействовать тому, чтобы сдвинуть эту проблему с мертвой точки.

В целом 2016 год прошел под лозунгом «Орфанные пациенты – приоритет государства», и за этот период были проведены встречи и конференции с представителями областных администраций, врачами и пациентами практически во всех областях Украины.

Есть еще и другие задачи, которыми готовы заняться члены ассоциации. Например, перспективным направлением является внедрение программ реабилитации пациентов, получающих консервативное лечение или перенесших трансплантацию легких. Мы уже знакомы с опытом других стран, демонстрирующим, что программы реабилитации помогают не только повысить качество жизни пациентов, но и улучшить клиническое течение заболевания.

Мы очень благодарны всем энтузиастам и в практической медицине, и в МЗ Украины, и в общественных организациях, которые помогают в нашей деятельности и всем пациентам с ЛГ. Благодаря их поддержке сделаны первые существенные шаги: выделены бюджетные средства на приобретение дорогостоящих препаратов и разработана украинским производителем спреевая форма силденафила. Отдельное спасибо – сотрудникам экспериментального консультативно-диагностического центра легочной гипертензии и его руководителю – профессору Юрию Николаевичу Сиренко за их работу и внимание к проблемам наших больных. И конечно же, мы не можем не поблагодарить за многолетнюю помощь нашим больным профессора Лицию Федоровну Коноплеву, которая одна из первых стала заниматься проблемой ЛГ в Украине, имеет колоссальный опыт и знания в этой области и с удовольствием делится ими.



Доктора медицинских наук, профессора кафедры внутренних болезней № 2 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца Лицию Федоровну Коноплеву мы также попросили принять участие в нашей беседе, посвященной Всемирному дню легочной гипертензии.

**?** **Лидия Федоровна, Вы долгое время были в числе тех немногих специалистов в Украине, которые занимались проблемой ЛГ. Как, на Ваш взгляд, изменилось за несколько последних десятилетий состояние проблемы и отношение к ней?**

– В свое время, когда я выбирала тему для диссертации и остановилась на ЛГ, мне советовали подобрать другую тему: эффективного лечения ЛГ тогда не было, диагностировали заболевание только на поздних стадиях, и врачам фактически оставалось только наблюдать, как больные медленно умирают. Возможно, именно малоизученность проблемы и потребность в разработке методов ранней диагностики и эффективного лечения привлекли мое внимание. За время, прошедшее с того момента, многое изменилось: стало широко использоваться в клинической практике эхокардиографическое исследование, результаты которого позволяют заподозрить развитие ЛГ, стал доступен и наиболее точный и информативный метод диагностики и определения степени ЛГ – катетеризация полости правого желудочка с измерением давления в легочной артерии. В 1990-х годах в лечении ЛГ стали использовать аналоги простатиклина, продемонстрировавшие в клинических исследованиях влияние на выживаемость и качество жизни пациентов с ЛГ; несколько позже появились ингибиторы 5-фосфодиэстеразы – ФДЭ (силденафил, тадалафил и варденафил) и антагонисты рецепторов эндотелина-1, которые сегодня наряду с аналогами простатиклина включены в рекомендации по лечению ЛГ. Еще 30 лет назад даже представить себе было нельзя, что мы сможем продлевать жизнь пациентов с ЛГ на 10-12 лет, а при условии проведения трансплантации легких – и на более долгие сроки.

Сегодня все это возможно, и наконец-то исчезло чувство полной безысходности, которое возникало каждый раз, когда приходилось диагностировать ЛГ. К сожалению, в Украине методы точной диагностики ЛГ и средства для ее эффективного лечения стали доступны намного позже, чем в западных странах. И даже сегодня из всех препаратов для лечения ЛГ в нашей стране можно приобрести только аналог простатиклина илопрост и ингибитор ФДЭ силденафил, при этом оба препарата малодоступны для наших больных. Трудно сказать, что тяжелее осознавать: факт отсутствия эффективного лечения для заболевания в принципе или невозможность помочь пациентам ввиду высокой стоимости такого лечения. Поэтому для меня как врача скорое появление отечественного силденафила, зарегистрированного для лечения ЛГ и выпускающегося в удобной спреевой форме, – настоящее событие. Каждый такой шаг сегодня – результат длительной борьбы пациентов и тех, кто рядом с ними: врачей, родственников, общественных деятелей, за такие простые, но самые важные вещи – свободное дыхание, возможность жить обычной жизнью. И это пример для пациентов с другими редкими заболеваниями, подтверждающий, что нельзя опускать руки даже в самых, казалось бы, безнадежных ситуациях.

#### От редакции

В мировом сообществе сегодня как никогда популярны идеалы справедливости, гуманизма, гармонизации отношения между отдельной личностью и обществом в целом, а человек и его основные права и свободы рассматриваются как конечная цель вмешательства государства в общественную жизнь. Кажется невероятным, что в европейской цивилизованной стране, каковой Украина, безусловно, является, могут оставаться без эффективной медицинской помощи люди с редкими заболеваниями. Радует то, что сегодня общественные организации имеют возможность повлиять на решения государства, что пациенты могут добиваться реализации своих прав, и хочется верить, что в ближайшем будущем нам удастся увидеть работу четкой системы обеспечения всех украинских пациентов квалифицированной медицинской помощью и эффективным лечением, права на которые отражены в нашей Конституции.

Подготовила Наталья Очеретяная

3V

# Здоров'я України<sup>®</sup>

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

## На нашому сайті

# www.health-ua.com

нова версія всіх номерів

Медичної газети

«Здоров'я України»:

загальнодержавниці

та всі тематичні

номери

Архів з 2003 року

# Полікапсула для вторинної профілактики серцево-судинних ускладнень – вітчеспер і в Україні

Щороку близько 35 млн людей у світі переносять гострі коронарні та цереброваскулярні події, з них близько половины гинуть. Близько чверті цих подій відбуваються в осіб із відомими серцево-судинними захворюваннями (ССЗ). П'ятирічна частота повторних інфарктів міокарда (ІМ), інсультів і серцево-судинних смертей серед пацієнтів із діагнозами ССЗ становить від 20 до 30%, що в 4-5 разів більше за відповідні показники в осіб із факторами ризику, але без діагностованих ССЗ [1]. Тому оптимізація вторинної профілактики є провідною складовою стратегії запобігання розвитку серцево-судинних подій у кардіологічних пацієнтів.

Характерні клінічні прояви атеросклеротичного процесу – ішемічна хвороба серця (ІХС), цереброваскулярна патологія чи захворювання периферичних артерій – дають змогу встановити діагноз навіть на рівні первинної ланки надання медичної допомоги, без застосування високотехнологічних методів. Зміна способу життя та постійний прийом призначених препаратів чотирьох класів (табл. 1) теоретично здатні запобігти 75-80% повторних судинних катастроф, наслідками яких є смерть або інвалідність. Висока соціально-економічна ефективність такого підходу доведена й не викликає сумнівів [1].

Проте в реальному житті спостерігають значне недовикористання ефективних засобів і заходів вторинної профілактики, особливо в країнах із низьким доходом на душу

Таблиця 1. Складові стратегії вторинної профілактики

Заходи модифікації способу життя	
– Припинення куріння	
– Фізична активність	
– Здорове харчування	
– Стрес-менеджмент	
Пріоритетні препарати вторинної профілактики	
– Ацетилсаліцилова кислота (АСК)	
– Інгібітори ангіотензинпреворювального ферменту (ІАПФ)	
– Статини	
– Бета-адреноблокатори*	

Примітка. \*Бета-адреноблокатори рекомендовано призначати пацієнтам з ІХС. Рекомендації з вторинної профілактики інших ССЗ (для пацієнтів, що перенесли інсульт, або при захворюваннях периферичних артерій) зводяться до призначення статинів, АСК та одного чи більше гіпотензивних препаратів, переважно ІАПФ або блокаторів ангіотензину II (БРА).

населення. У рамках глобального дослідження PURE, яке проводили з 2003 по 2009 рік, було опитано понад 153 тис. дорослих осіб у країнах різного рівня доходів (загалом 17 країн). Із загальної когорти осіб з ІХС або перенесеним інсультом протягом 5 років після події лише 25% приймали антиагреганти, 17% – бета-блокатори, 20% – ІАПФ або БРА, 15% – статини [2]. Найбільше засоби вторинної профілактики застосовували в розвинених країнах: антиагреганти – 62%, бета-блокатори – 40%, ІАПФ або БРА – 49,8%, статини – 66,5%, а найнижчі показники зареєстровано в бідних країнах: 8,8; 9,7; 5,2 та 3,3% для відповідних класів препаратів. У країнах із низьким доходом близько 80% жителів із відповідними показаннями взагалі не отримують необхідної терапії. Так само недостатнім є реальне використання можливостей модифікації способу життя. Цілком закономірно, що в країнах із низьким рівнем життя статистика великих серцево-судинних подій і смертності від них є значно вищою, ніж у країнах із високим доходом на душу населення.

**! Експерти Всесвітньої федерації серця у своїй передмові до дорожньої карти вторинної профілактики [1] назначають, що неефективність вторинної профілактики приблизно на 50% зумовлена низькою прихильністю до лікування.**

Це фундаментальна проблема сучасної медичної практики, якій присвячено тисячі публікацій. У великому мета-аналізі (376 тис. кардіологічних пацієнтів) встановлено, що навіть у розвинених країнах показник реального виконання лікарських призначень серцево-судинних ліків становить у середньому 57% за два роки спостереження [3]. Загально-прийнятою є концепція, згідно з котрою прихильність розглядається як результат взаємодії п'яти факторів – соціально-економічних, пов'язаних із медикаментами, пов'язаних

із захворюванням, пов'язаних з особливостями системи охорони здоров'я, пов'язаних із пацієнтом. Отже, не лише соціально-економічна ситуація в країні зумовлює разочу невідповідність між рекомендаціями експертних товариств і реальною практикою. Одні пацієнти просто забивають приймати по три-четири препарати щодня, та ще й у певний час, інші свідомо ігнорують призначення й поради щодо здорового способу життя, щойно покинувши кабінет лікаря.

Усі зазначені проблеми актуальні й для України, де майже 70% смертності населення пов'язано із ССЗ. За відсутності страхової медицини та бюджетної реімбурсації витрат на медикаменти весь фінансовий тягар лікування лягає на плечі самих пацієнтів та їхні сім'ї. Якщо додати до цього притаманне українцям недбале ставлення до власного здоров'я, нерозуміння сенсу профілактичної медицини (а натомість звернення до лікарів, уже коли відбулася катастрофа, і ще вчора працездатна людина стає тягарем для суспільства), то актуальність пошуку нових підходів до первинної та вторинної профілактики ССЗ стає очевидно.

## Прихильність до лікування та ризик серцево-судинних подій

Значення прихильності до лікування у довготривалій перспективі ведення хворих, які потребують вторинної профілактики, добре продемонструвало нещодавно опубліковане велике дослідження баз даних страхових компаній США [4]. На підставі аналізу інформації про відшкодування вартості ліків госпіталізованим пацієнтам з ІМ та стабільним пацієнтам з атеросклеротичними захворюваннями дослідники вивчали, як кількість днів на рік, покритих рецептами, по-значається на показниках смертності, частоти повторних інфарктів, інсультів і коронарних реваскуляризацій. За кількістю днів, на які вистачало отриманих за рецептами статинів та ІАПФ, пацієнтів поділили на групи високої ( $\geq 80\%$  днів), часткової (40-79%) та низької (<40%) прихильності до лікування. Загалом було проаналізовано дані 4 тис. постінфарктних хворих і майже 13 тис. стабільних пацієнтів із ССЗ атеросклеротичного генезу (уроження коронарних, мозкових чи периферійних артерій). За два роки спостереження у постінфарктній когорті група пацієнтів із високою прихильністю до лікування мала значно нижчу частоту великих серцево-судинних подій порівняно з групою низької прихильності: 18,9 проти 26,3%; відносний ризик (ВР) 0,73 ( $p=0,0004$ ) (рис. 1A). У когорті пацієнтів з атеросклеротичними захворюваннями спостерігали таку саму картину: за високої прихильності до лікування частота великих серцево-судинних подій становила 8,42 проти 17,17% у групі низької прихильності (ВР 0,56;  $p<0,0001$ ) (рис. 1B). Крім того, продемонстровано зниження загальних витрат на лікування хворих із високою прихильністю, що зайвий раз підтверджує основний принцип профілактичної медицини: ускладненню дешевше запобігати, ніж лікувати його. «Новітні підходи для підвищення прихильності пацієнтів до лікування допоможуть істотно знизити частоту серцево-судинних подій», – зазначили в підсумку автори [4].

## Полікапсула як надійний засіб підвищення прихильності, вигода для здоров'я пацієнта й економіки

Відповідно на вищезазначені виклики та незадоволені потреби стали фіксовані комбінації серцево-судинних препаратів. Концепцію застосування багатокомпонентних комбінацій, або поліпіл (polypill), у вторинній профілактиці ССЗ уперше було окреслено відомим кардіологом, теперішнім президентом Всесвітньої федерації серця Салімом Юсуфом 2002 року [5]. Ідея таблетки або капсули, що містить одразу декілька основних компонентів вторинної профілактики (наприклад, антиагрегант, статин і гіпотензивний засіб), видалася дуже простою та привабливою: вважалося, що це дасть змогу спростити призначення, відновити прихильність пацієнтів і знизити загальну вартість лікування. Фармацевтичні компанії швидко відреагували на цей запит, хоча поєднання кількох діючих речовин у одній лікарській формі було нелегким завданням з точки зору технології виробництва.

Численні рандомізовані клінічні дослідження показали, що АСК, ІАПФ і статини ефективно запобігають повторним ускладненням та смертельним випадкам у пацієнтів, які перенесли гострий коронарний синдром (ГКС) та інші серцево-судинні події. Ці три компоненти є обов'язковою складовою вторинної профілактики лікування різних форм ІХС відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів – ЄТК (табл. 2).

Рис. 1. Кумулятивна частота великих серцево-судинних подій у підгрупах пацієнтів із різною прихильністю до вторинної профілактики [4]

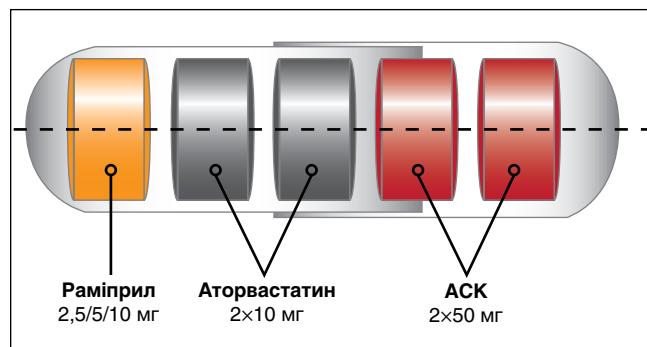
Таблиця 2. Роль АСК, ІАПФ і статинів у керівництвах ЄТК із лікування ІХС

Керівництво	Клас препаратів	Коментар	Клас рекомендації/рівень доказів
ІМ з $\uparrow$ ST (STEMI) Steg i співавт., 2012	ІАПФ	Почати в перші 24 год у пацієнтів із СН, дисфункцією ЛШ, ЦД або попереднім ІМ	1A
	Статин	Почати якомога раніше чи продовжити. Високі дози	1A
	АСК	У всіх пацієнтів. Тривале лікування в дозі 75-100 мг щодня	1A
ГКС без $\uparrow$ ST (NSTE-ACS) Marco Roffi i співавт., 2015	ІАПФ	Почати в перші 24 год. ФВ ЛШ <40%, СН, ЦД, АГ, ХХН	1A
	Статин	Почати в ранні строки після події. Високі дози	1A
	АСК	У всіх пацієнтів. Тривале лікування в дозі 75-100 мг щодня	1A
Стабільна ІХС Montalescot i співавт., 2013	ІАПФ	За наявності СН, АГ або ЦД	1A
	Статин	У всіх пацієнтів	1A
	АСК	У всіх пацієнтів у дозі 75-150 мг	1A

Примітки. СН – серцева недостатність; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; ЦД – цукровий діабет; АГ – артеріальна гіпертензія; ХХН – хронічна хвороба нирок.

Тому саме поліпіл на основі ACK, ІАПФ і статину був запропонований як логічний крок оптимізації вторинної профілактики. Концепцію призначення поліпіл з метою підвищення прихильності схвалено ЄТК, що відображене в рекомендаціях із профілактики ССЗ 2016 року.

Розвиваючи концепцію поліпіл, компанія Ferrer у співпраці з професором В. Фустером (Mount Sinai Cardiovascular Institute, м. Нью-Йорк, США) та CNIC (Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III, м. Мадрид, Іспанія) розробила трикомпонентну комбінацію, яка в одній капсулі містить ACK у дозі 100 мг, раміприл – 2,5; 5 або 10 мг і аторвастатин у дозі 20 мг (рис. 2).



**Рис. 2. Будова та склад полікапсули Триномія**

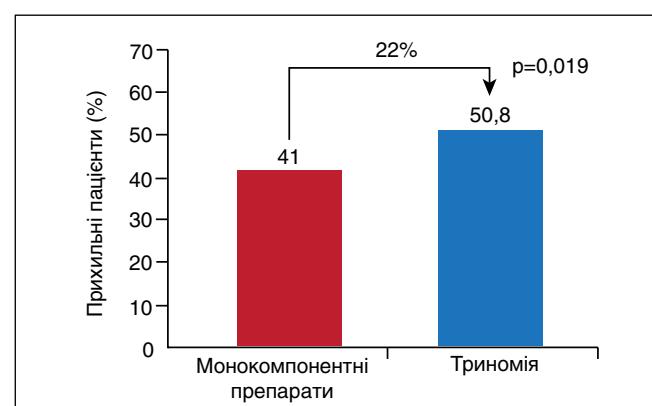
В одній лікарській формі для прийому 1 раз на добу поєднано три складові сучасної стратегії вторинної профілактики ССЗ:

- 1) контроль артеріального тиску (АТ) і профілактика постінфарктного ремоделювання ЛШ серця (раміприл);
- 2) контроль рівня холестерину, сповільнення атеросклеротичного процесу та стабілізація бляшок (аторвастатин);
- 3) пригнічення агрегації тромбоцитів для запобігання майбутнім тромботичним подіям (ACK у низькій кардіологічній дозі).

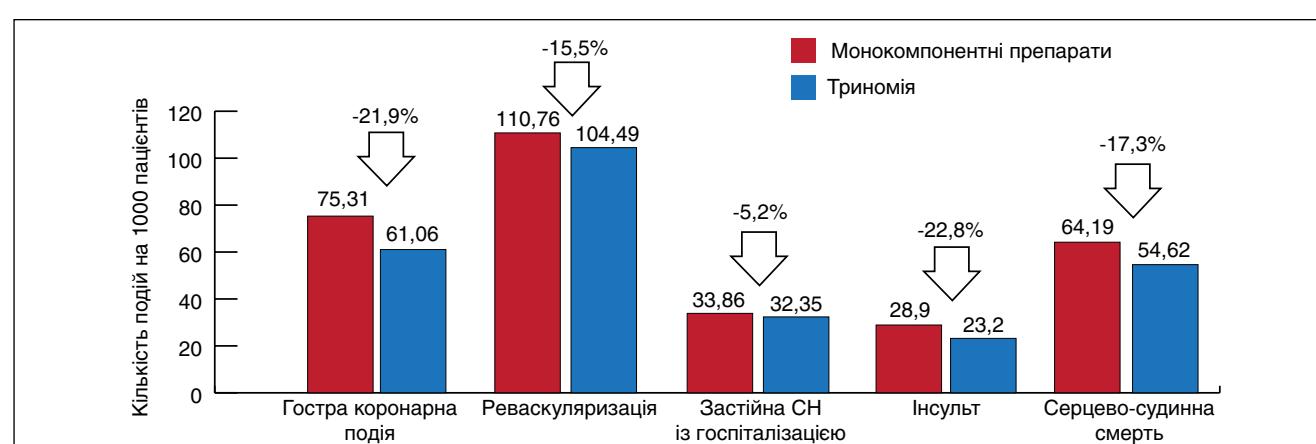
Запатентована технологія виробництва дає змогу комбінувати активні речовини в одній капсулі, уникнути фізико-хімічної взаємодії та зберігаючи фармакокінетичні профілі кожного з компонентів [6].

Компанією Ferrer International, S.A. (м. Барселона, Іспанія) проведено рандомізоване відкрите контролюване перехресне дослідження біоеквівалентності полікапсули окремим компонентам – раміприлу, аторвастатину та ACK у відповідних дозуваннях. Відповідно до умов проведення подібних досліджень було підтверджено еквівалентність показників площин під кривою концентрації у плазмі крові та максимальної концентрації у допустимих межах відхилень від 80 до 125%. Так полікапсула Fuster-CNIC-Ferrer стала першою у своєму класі, для якої доведено біоеквівалентність усіх компонентів [6].

**Вибір компонентів для капсули Триномія ґрунтуються на багаторічному досвіді, результатах численних досліджень і рекомендаціях ЄТК.**



**Рис. 3. Основний результат дослідження FOCUS: відсоток пацієнтів із високою прихильністю до лікування протягом 9 міс спостереження [12]**



**Рис. 4. Запобігання серцево-судинним подіям на 1000 пролікованих пацієнтів у разі застосування полікапсули Триномія (дослідження DIANA [13])**

**Раміприл** – ІАПФ із потужним гіпотензивним ефектом, доведеними органопротективними властивостями та позитивним впливом на клінічний прогноз.

Знакове для світової кардіології дослідження HOPE показало, що в пацієнтів категорії високого ризику віком 55 років і старше, з підтвердженими діагнозами ІХС або ЦД терапія раміприлом у дозі 10 мг на добу протягом 5 років достовірно знижувала показник смертності, частоту розвитку IM та цереброваскулярних подій [7].

У дослідженні AIRE раміприл додатково до стандартної терапії забезпечував 27% зниження смертності серед постінфарктних пацієнтів, у тому числі тих, котрі приймали ACK як антиагрегантну терапію [8].

ЄТК рекомендує призначати ІАПФ при АГ із гіпертрофією ЛШ, пацієнтам із СН або бессимптомною дисфункциєю ЛШ, тим, хто переніс ІМ, хворим на ЦД, із патологією периферичних артерій, ХХН або альбумінурією, метаболічним синдромом і атеросклерозом. Отже, терапевтичні ефекти раміприлу знаходять застосування практично при всіх основних захворюваннях, які створюють загрозу фатальних та інвалідизуючих серцево-судинних подій.

**Аторвастатин** у пацієнтів із високим рівнем холестерину чи змішаною гіперліпідемією дозозалежно (в дозах 10-80 мг на добу) знижує рівні загального холестерину (на 30-46%), холестерину ліпопротеїнів низької щільності – ЛПНЩ (на 37-55%), аполіпопротеїну B (на 34-50%) та тригліцидів (на 14-33%), а також сприяє підвищенню вмісту антиатерогенного холестерину ліпопротеїнів високої щільності (на 2-12%) [9]. Дозу 20 мг на добу рекомендовано як стандартну початкову для пацієнтів, що потребують зниження рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності на 35-50%.

Проте навіть без потреби визначати вміст холестерину довготривалу терапію статінами рекомендовано ЄТК хворим на ІХС високого ризику для покращення прогнозу. У дослідженні GREACE аторвастатин у комплексній терапії ІХС (середня доза – 24 мг на добу) достовірно знижував смертність від усіх причин на 43%, коронарну смертність – на 47% і частоту інсультів – на 47% [10].

**ACK** – найдоступніший антиагрегант, який давно став стандартом тромбопрофілактики в кардіології. Метааналіз 287 рандомізованих досліджень підтверджив, що в діапазоні доз 75-150 мг на добу й за постійного прийому ACK на 32% знижує частоту нових серцево-судинних подій у пацієнтів, які вже перенесли ІМ або інсульт [11]. ACK рекомендовано кардіологічними асоціаціями Європи, США, Канади та Великої Британії як терапію першої лінії для вторинної профілактики у хворих після ІМ і стентування коронарних артерій.

Отримано досить переконливу доказову базу на користь підходу застосування поліпіл. Так, у рамках другої фази міжнародного дослідження FOCUS 695 постінфарктних пацієнтів рандомізували в групи прийому полікапсули від компанії Ferrer (100 мг ACK, 40 мг симвастатину та раміприл у дозах від 2,5 до 10 мг) або трьох препаратів у окремих лікарських формах [12]. Порівнювали вплив на показники прихильності, АТ, рівень холестерину ЛПНЩ, а також безпеку й переносимість двох режимів лікування протягом 9 міс. Прихильність оцінювали за опитувальником Morisky-Green (MAQ) на останньому візиті та методом підрахунку капсул. Достатньою вважали прихильність за умови відповідності сразу двом критеріям (комбінована першочергова кінцева точка) – оцінка за MAQ 20 балів і 80-110% прийнятих капсул.

У результаті в групі поліпіл прихильність до лікування виявилася достовірно кращою, ніж у групі традиційного прийому трьох препаратів: відповідність первинному критерію 50,8 проти 41% ( $p=0,019$  при аналізі всіх рандомізованих пацієнтів) (рис. 3). При цьому відносне підвищення прихильності до лікування у групі Триномії становило 22%.

Суттєвих відмінностей ефективності лікування не спостерігали: середній систолічний АТ наприкінці терміну спостереження у групах поліпіл і традиційного лікування становив 129,6 та 128,6 мм рт. ст. відповідно, середній рівень холестерину ЛПНЩ – 2,3 проти 2,37 ммол/л відповідно. Частота розвитку серйозних побічних ефектів також була зіставною: 6 та 6,6% відповідно. По 4% пацієнтів у обох групах припинили лікування.

**FOCUS-2** – перше контролюване дослідження, яке підтвердило можливість покращення прихильності на 22% у разі використання традиційних засобів вторинної профілактики (ACK, статин та ІАПФ) в одній полікапсулі.

У Великій Британії компанією Ferrer проведено дослідження економічної ефективності та користі для громадської охорони здоров'я вторинної профілактики ССЗ, що зумовлено підвищеннем прихильності при використанні поліпіл у складі ACK 100 мг / аторвастатин 20 мг / раміприл 2,5-10 мг (дослідження DIANA [13]). Відповідно до отриманих даних застосування поліпіл підвищує прихильність до лікування на 20% порівняно з комбінованою терапією монокомпонентними препаратами у хворих з ІМ та може запобігти 47,3 фатальних і нефатальних захворювань серцево-судинної системи на 1000 осіб за період у 10 років (рис. 4). При кожному збільшенні частки прихильних пацієнтів на 10% можна додатково запобігти 6,7% кардіоваскулярних захворювань зі смертельним і несмертельним наслідком. Це приводить до зменшення витрат на медичну допомогу під час розвитку гострих серцево-судинних подій та смерті (на 6%) і на ведення хворих у цілому (на 7,4%).

**Наразі полікапсула Ferrer під назвами Trinomia® або Sincronium® зареєстрована й використовується в європейських країнах і країнах Латинської Америки. Очікується затвердження препарату Управлінням з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA). Навесні ТОВ «Такеда Україна» виводить перший визнаний світовою медичною спільнотою поліпіл Триномія на ринок України, надаючи вигчизняними лікарям можливість застосовувати цей новітній засіб оптимізації вторинної профілактики серцево-судинних катастроф.**

#### Література

1. Reducing Premature Cardiovascular Morbidity and Mortality in People With Atherosclerotic Vascular Disease. The World Heart Federation Roadmap for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. Global Heart, Vol. 10, No. 2, 2015.
2. Yusuf S., Islam S., Chow C.K., et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. Lancet 2011; 378: 1231-43.
3. Naderi S.H., Bestwick J.P., Wald D.S. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: metaanalysis on 376,162 patients. Am J Med. 2012; 125: 882-7, e881.
4. Bansilal S., Castellano J. M., Garrido E., et al. Assessing the Impact of Medication Adherence on Long-Term Cardiovascular Outcomes. J Am Coll Cardiol. 2016; 68: 789-801.
5. Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. Lancet 2002; 360: 2-3.
6. Tamargo J., Castellano J. M., Fuster V. The Fuster-CNIC-Ferrer Cardiovascular Polypill: a polypill for secondary cardiovascular prevention. Int J Cardiol. 2015 Dec; 201 Suppl. 1: S15-22.
7. Yusuf S., Sleight P., Pogue J., Bosch J., Davies R., Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 2000; 342 (3): 145-53.
8. Cleland J., Erhardt L., Hall A., Winter C., Ball S., Investigators A.S. Validation of primary and secondary outcomes and classification of mode of death among patients with clinical evidence of heart failure after a myocardial infarction: a report from the Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. J Cardiovasc Pharmacol. 1993; 22: S22-7.
9. Nawrocki J. W., Weiss S.R., Davidson M. H., Sprecher D. L., Schwartz S. L., Lupien P.-J., et al. Reduction of LDL cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995; 15 (5): 678-82.
10. Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Mercouris B.R., Athyrou V.V., Symeonidis A.N., Basayannis E. O., et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus ‘usual’ care in secondary coronary heart disease prevention. Curr Med Res Opin. 2002; 18 (4): 220-8.
11. Antithrombotic Trialists’ Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324 (7329): 71-86.
12. Castellano J. M., Sanz G., Penalvo J. L. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. J Am Coll Cardiol. 2014 Nov 18-25; 64 (20): 2071-82.
13. Becerra V., Gracia A., Desai K., et al. Cost-effectiveness and public health benefit of secondary cardiovascular disease prevention from improved adherence using a polypill in the UK. BMJ Open. 2015; 5: e007111. doi:10.1136/bmjjopen-2014-007111.

Підготував Дмитро Молчанов

Стаття надрукована за сприяння ТОВ «Такеда Україна». UA/XMP/0217/0009



# Антитромбоцитарная терапия после острого коронарного синдрома: как сохранить баланс эффективности и безопасности?

**Заболевания, обусловленные артериальным тромбозом, – ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), атеротромботический инсульт – лидируют в структуре причин смертности и инвалидности. Лечение и профилактика этих осложнений напоминает восхождение по узкой горной дороге, по обе стороны от которой – пропасть. Чтобы преодолеть этот путь, не подвергая жизнь пациента опасности, и сохранить баланс между риском и пользой, иногда необходимо проявлять настоящее врачебное искусство. В связи с этим в рамках образовательного проекта «Лечение и профилактика тромбозов» мы начинаем рассмотрение актуальных практических аспектов управления рисками артериальных тромбозов и эмболий в свете рекомендаций ведущих экспертных групп и новых данных доказательной медицины.**

Модератором рубрики, как обычно, выступает член-корреспондент НАН Украины, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко.



Узкие специалисты привыкли диагностировать и лечить артериальные тромбы в рамках локальных патологий, занимаясь каждый своим участком сосудистого русла. Все мы знаем, что дестабилизация коронарной атеросклеротической бляшки является основным пусковым фактором острого коронарного синдрома (ОКС), каждый пятый ишемический инсульт происходит в результате стенозирующего атеросклероза и эмболии сонных артерий, а острый артериальный тромбоз нижних конечностей – частая причина не-травматических ампутаций. Однако, углубляясь в специфику нозологических форм, не стоит забывать, что артериальный тромбоз и его катастрофические последствия – это следствие системных процессов, происходящих в организме в целом.

Принципиальное патофизиологическое отличие артериального тромбоза от венозного заключается в том, что инициирующими факторами образования тромба являются сосудисто-тромбоцитарные механизмы. Тромб формируется на участке поврежденного эндотелия или разорвавшейся атеросклеротической бляшки (рис. 1),

патофизиологическими явлениями основой профилактики и лечения артериальных тромбозов является гиполипидемическая и антитромбоцитарная терапия, направленная, с одной стороны, на сдерживание атеросклероза, прогрессирующего в течение всей жизни человека, а с другой – на подавление клеточного звена тромбообразования, которое может активизироваться в определенных условиях и в любой момент привести к сосудистой катастрофе.

С чем сталкивается современный врач на этом пути? Достижения в области фундаментальных исследований и фармакологии привели к разнообразию антитромбоцитарных средств с альтернативными механизмами действия. Ацетилсалicyловая кислота (АСК) продолжает играть важнейшую роль, но группа антиагрегантов существенно расширилась за последние годы. С учетом результатов все новых исследований и проспективных регистров клинической практики меняются и обновляются рекомендации профильных обществ, и сферу антитромбоцитарной терапии за последние годы эти изменения затронули весьма значительно. Формируется тенденция к интенсификации, а также продлению сроков двойной и даже тройной антитромботической терапии после интервенционных вмешательств при ОКС. Образовалась категория пациентов, которым показана одновременно антитромбоцитарная и антикоагулянтная терапия. Параллельно растет обеспокоенность по поводу риска кровотечений, обсуждается несовершенство существующих оценочных шкал. Не все вопросы решены в отношении роли антиагрегантов в первичной профилактике, то есть у пациентов без явных сердечно-сосудистых заболеваний и с промежуточными оценками 10-летнего риска неблагоприятных событий.

Для того чтобы поддерживать баланс между пользой и риском, кардиолог должен обладать знаниями, которые выходят за рамки антитромботической терапии. В настоящей публикации рассмотрим возможности снижения риска кровотечений у пациентов, получающих длительную антитромбоцитарную терапию.

## Стратификация риска тромбозов и кровотечений при назначении антитромботической терапии после ОКС

Доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренней медицины № 3 ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» (г. Днепр) Елена Акиндиновна Коваль:

– Клопидогрель в сочетании с АСК стал стандартом профилактики повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС. Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) показана независимо от того, получают пациенты только медикаментозное лечение или подвергаются чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) с постановкой как непокрытых, так и особенно стентов с лекарственным покрытием. А в последние годы получили распространение более мощные, но в связи с этим и требующие тщательного изучения геморрагических рисков иные ингибиторы P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов – праксигрел и тикагрелор. При этом применение любой схемы связано с риском развития основного побочного эффекта всех антиагрегантов – кровоточивости вследствие постоянного угнетения тромбоцитарного звена гемостаза.

**Основные факторы, влияющие на риск кровотечений, следующие:**

- исходный геморрагический риск больного;
- выбор стента, доступа и техники проведения ЧКВ;
- состав, дозовый режим и сроки двойной или тройной (вместе с антикоагулянтом) антитромботической терапии;
- дополнительная медикаментозная протекция.

Основой предупреждения кровотечений является определение величины исходного геморрагического риска у пациента, для чего были разработаны и валидированы специальные шкалы. Каждая из них имеет свою нишу применения и сроки оценки риска.

При ОКС без элевации сегмента ST в остром периоде применяется шкала оценки риска развития кровотечения CRUSADE. Для подсчета баллов по этой шкале учитывают такие показатели, как исходный уровень гематокрита <36%, клиренс креатинина, частота сердечных сокращений, женский пол, наличие признаков застойной сердечной недостаточности при поступлении, систолическое артериальное давление <110 или >180 мм рт. ст., заболевания сосудов и сахарный диабет. Риск кровотечений, выражаемый в процентах, возрастает в зависимости от набираемых баллов: от 3,1% – очень низкий риск (20 баллов), до 19,5% – очень высокий риск (50 баллов). Валидность модели проверена на 17 857 больных, включенных в регистр CRUSADE, и имеет равнозначную прогностическую ценность вне зависимости от выбранной стратегии ведения (консервативной или инвазивной) и объема получаемой антитромбоцитарной терапии.

Инвазивные кардиологи чаще пользуются шкалой BARC для оценки тяжести геморрагических осложнений у пациентов, у которых проводятся элективные или экстренные ЧКВ при всех типах ОКС.

Опыт и данные литературы показывают, что клинически значимые кровотечения нечасто возникают при ОКС в сравнении с любым другим неблагоприятным сердечно-сосудистым событием, поскольку основой развития ОКС является именно тромбоз. Однако стратегия ведения больных зачастую заострена только на максимальное подавление тромботических механизмов и рисков, и значительно реже учитываются индивидуальные геморрагические риски больного. При ЧКВ клинически значимые кровотечения (требующие немедленной терапии или фатальные) наблюдаются в 1-7% случаев, чаще при бедренном доступе. Кроме того, бедренный доступ ограничивает применение современного антиагреганта тикагрелора. Поэтому рекомендованным сегодня всеми зарубежными и национальными украинскими руководствами является выполнение ЧКВ с радиальным доступом.

Если на выбор стента и технику ЧКВ лечащий врач повлиять не может – это предопределено наличием расходных материалов в клинике и решением инвазивного кардиолога, то дальнейшая тактика ведения пациента во многом находится в нашей компетенции.

В европейских рекомендациях 2015 г. по ведению пациентов с ОКС без элевации сегмента ST впервые была высказана мысль, что длительность и режим антитромбоцитарной терапии необходимо индивидуализировать в рамках стандарта. Стандарт на сегодняшний день – это АСК + клопидогрель в течение как минимум 1 года после ЧКВ. Продление двойной терапии АСК и ингибитором P2Y<sub>12</sub> более 1 года можно рассматривать после тщательного оценивания ишемических и геморрагических рисков пациента (класс рекомендации IIb, уровень доказательств A).

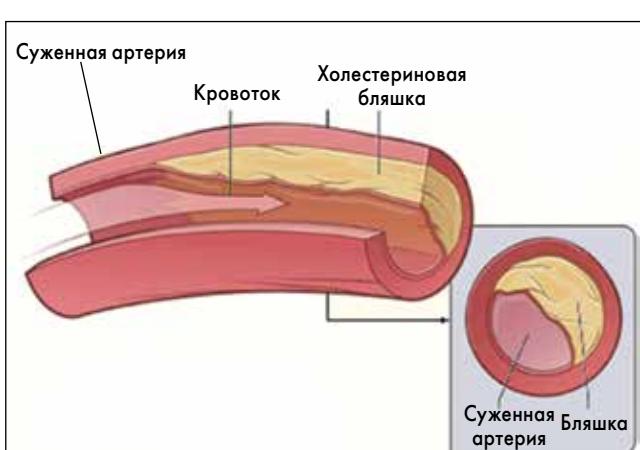


Рис. 1. Формирование артериального тромба

в то время как при венозных тромбозах решающую роль играет коагуляционный фактор: тромбы образуются в просвете кровеносного сосуда, как правило, на участке замедленного кровотока, вблизи несостоятельного клапана вены. Таким образом, артериальный тромбоз неразрывно связан с состоянием эндотелия и течением атеросклероза, а это системный процесс, поэтому катастрофу можно ожидать в любом артериальном бассейне. Существует корреляция между атеросклерозом в одном отделе сосудистого русла и поражением других. Так, у пациента, который обратился на прием с жалобами, типичными для ИБС, высока вероятность обнаружить бляшки в сонных артериях, и наоборот.

Без преувеличения можно сказать, что на первой и второй профилактике артериального тромбоза и его разрушительных последствиях основывается популяционная медицина, которая призвана изменить статистику сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в мире. В соответствии с ключевыми



Относятся ли эти рекомендации только к стентированным больным? Ведущие европейские эксперты (L. Mauri, G. Montalescot, S. James, N. Danchin, 2015) считают, что обе ситуации – и ЧКВ, и перенесенный ИМ – являются факторами высокого риска и ДАТ длительностью более года предупреждает повторные ИМ. Геморрагический риск при этом возрастает, однако без фатальных кровотечений. Дальнейшая индивидуализация терапии увеличивает пользу и снижает геморрагические риски. Рекомендуется рассматривать продолжение терапии, когда ишемические риски перевешивают геморрагические. Это более 90% наших больных, но у 10% риск кровотечений преобладает над риском тромбозов.

Так как же рассчитать соотношение рисков для конкретного больного в рутинной клинической практике?

Очевидно, назрела необходимость в оценочных шкалах, которые позволяли бы одновременно провести оценку и тромботического, и геморрагического риска и сопоставить их для принятия решений у конкретного пациента.

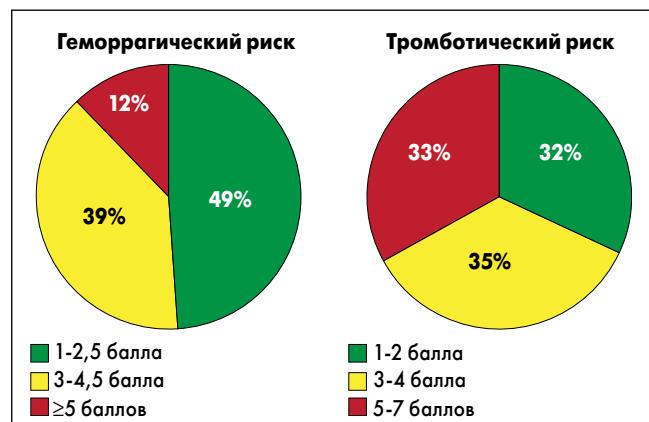
Для пациентов с фибрillationью предсердий существуют шкалы оценки риска тромбоэмбологических событий (CHADVASC) и риска кровотечений (HAS-BLED), однако в исследованиях по ОКС они не проверялись.

Мы предприняли практически ориентированную попытку разработать очень краткую, доступную при первом контакте в стационаре шкалу одновременной индивидуальной оценки тромботических и геморрагических рисков у больных ОКС.

**Таблица 1. Критерии оценки геморрагического и тромботического риска у пациентов с ОКС (Е.А. Коваль, 2010)**

Геморрагический риск		Тромботический риск	
Возраст ≥65 лет	1,5	ACK в последние 7 дней	2
Возраст ≥75 лет	2,5	ИБС, ЦВЗ, периферический атеросклероз в анамнезе	1
Женский пол	1,5		
ХЗП, ХПН в анамнезе, повышение уровня креатинина	1,5	Острые сосудистые события (ИМ, ИИ/ТИА) в анамнезе	2
Вес ≤70 кг	1,5		
Язвенная болезнь в анамнезе	1	Прием селективных НПВП более 3 мес	1
Фибромиома	1	Сахарный диабет	2
Кровотечения в анамнезе	2		
Геморрагический инсульт в анамнезе	2		

Примечания. ХЗП – хроническое заболевание почек; ХПН – хроническая почечная недостаточность; ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания; ИИ – ишемический инсульт; ТИА – транзиторная ишемическая атака; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.



**Рис. 2. Структура тромботического и геморрагического рисков, определенных по новой шкале (503 последовательных поступления пациентов с ОКС)**

Риск	Геморрагии	Высокий			Средний			Низкий		
		Высокий	Средний	Низкий	Высокий	Средний	Низкий	Высокий	Средний	Низкий
Тромбоз	Высокий	2%	6%	24%						
	Средний	5%	10%	20%						
	Низкий	8%	25%							

**Рис. 3. Ключ для принятия решений о сроках и режиме антитромбоцитарной терапии в результате сопоставления рисков: красный – риск кровотечений перевешивает пользу от антитромбоцитарной терапии; синий – пациенты, извлекающие максимальную пользу от ДАТ при минимальном риске кровотечений; зеленый – промежуточный риск, решение на усмотрение врача**

На материале 503 последовательно поступавших с ОКС пациентов мы разработали систему стратификации геморрагического и тромботического риска для пациентов со всеми формами ОКС, которую можно быстро использовать даже в острых ситуациях, без потребности в дополнительных лабораторных анализа (табл. 1).

На рисунке 2 представлена структура тромботического и геморрагического рисков у обследованных пациентов, на рисунке 3 – их распределение по совокупности рисков.

В настоящее время наша шкала модернизирована и проходит дальнейшую клиническую апробацию, но пока не входит в официальные клинические протоколы.

Еще один новый инструмент стратификации рисков после ЧКВ – шкала DAPT, разработанная на материале одноименного исследования. В 2014 г. было завершено международное исследование DAPT, которое было спланировано для ответа на вопрос: дает ли дополнительные преимущества продление ДАТ до 30 мес? В него были включены пациенты с ИБС, перенесшие стентирование, которые получали ДАТ (клопидогрель или прасугрель в комбинации с АСК) без осложнений в течение первого года, из них 26% – с ОКС. При продлении ДАТ до 30 мес отмечалось достоверное снижение частоты тромбозов стентов и связанных с ними инфарктов, однако появилась тенденция на грани достоверности к увеличению риска смерти. Ценой положительных эффектов стало также увеличение частоты кровотечений. В связи с этим была разработана математическая модель для оценки риска ишемических и геморрагических событий, результатом которой стала шкала DAPT. Эта шкала достаточно проста в использовании, учитывает клинические и анамнестические данные, а также характеристики процедуры ЧКВ, в настоящее время стала абсолютно доступна через интернет-калькулятор каждому врачу (табл. 2).

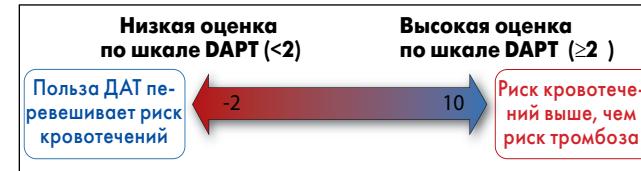
Среди пациентов, не имевших большого ишемического или геморрагического события в течение первого года после ЧКВ, выявлены по шкале DAPT больные, для которых преимущество снижения ишемических рисков превалируют над геморрагическими осложнениями, и больные, для которых риск кровотечений превалирует над снижением ишемического риска (рис. 4).

Таким образом, комплексная оценка рисков, индивидуальное определение показаний к антитромбоцитарной терапии с помощью новых оценочных инструментов, а также сотрудничество с инвазивными кардиологами при возможности выполнения ЧКВ (выбор стента, доступа) позволяют проводить профилактику тромботических событий после ОКС достаточной длительности и безопасно для пациента.

**Таблица 2. Шкала DAPT**

Параметры	Баллы
<b>Характеристика пациента</b>	
Возраст	
≥75 лет	-2
65 – <75 лет	-1
<65 лет	0
Сахарный диабет	1
Курение в настоящее время	1
Анамнез ПКВ или ИМ	1
Хроническая сердечная недостаточность или фракция выброса левого желудочка <30%	2
<b>Характеристика процедуры</b>	
ИМ при проведении ПКВ	1
ПКВ венозного шунта	2
Диаметр стента <3 мм	1

Примечание. ПКВ – первичное коронарное вмешательство.



**Рис. 4. Критерии оценки геморрагических и ишемических рисков в зависимости от суммарного балла по шкале DAPT**

### Комментарий профессора А.Н. Пархоменко:

– Помимо комплексной оценки геморрагического риска в арсенале наших возможностей имеется и гастро-протекторная терапия, которая назначается на фоне приема антиагрегантов. Кровотечения из органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в результате повреждающего действия антитромбоцитарных препаратов на слизистые оболочки представляют реальную угрозу для пациентов. Любой режим антитромбоцитарной терапии – клопидогрель, альтернативный ингибитор P2Y<sub>12</sub>, АСК или их комбинация – ассоциируется с повышенным риском кровотечений. Одновременный прием антикоагулянтов увеличивает риск в еще большей степени, например, когда тройная антитромботическая терапия показана после стентирования пациенту с фибрillationью предсердий. Как правило, кровотечения данной локализации происходят с постепенной кровопотерей и без явных симптомов, которые мы помним со студенческой скамьи (свежая кровь в кале, мелена, рвота «кофейной гущей»). Поэтому их легче предупредить, чем диагностировать и лечить.

Согласно консенсусу американских кардиологических ассоциаций и коллегии гастроэнтерологов (ACCF/ACG/AHA, 2010) к наиболее значимым факторам риска желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) на фоне антитромбоцитарной терапии относятся:

- перенесенный в прошлом эпизод ЖКК;
- возраст >65 лет;
- одновременный прием кортикоステроидов, антиагулянтов, НПВП;
- инфекция Helicobacter pylori.

Чем больше перечисленных факторов у пациента, тем выше риск возникновения ЖКК на фоне антитромбоцитарной терапии.

По опыту работы нашего отделения, около 20% пациентов, которые перенесли ИМ, имеют сопутствующую патологию ЖКТ, и это только клинически или анамнестически подтвержденные случаи. А сколько на самом деле необследованных пациентов с жалобами на изжогу, недиагностированных гастритов и язв – можно только догадываться.

Взгляды кардиологов и гастроэнтерологов на профилактику ЖКК при приеме НПВП и антитромботических средств сходятся и основываются на одной доказательной базе, согласно которой наиболее эффективную гастропротекцию обеспечивают ингибиторы протонной помпы (ИПП). Высокая кислотность признана основным эндогенным фактором агрессии, вызывающим повреждение слизистой оболочки в присутствии других неблагоприятных воздействий, таких как инфекция H. pylori и прием антиагрегантов. ИПП по сравнению с другими кислотоснижающими препаратами и гастро-протекторами, например все еще популярными у нас блокаторами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, обеспечивают наиболее стабильное подавление продукции соляной кислоты париетальными клетками желудочного эпителия. Поэтому ИПП были включены в кардиологические рекомендации как препараты выбора для предупреждения ЖКК у пациентов группы риска на фоне двойной и тройной антитромботической терапии после ИМ и интервенционных вмешательств.

Все было бы просто, если бы не обнаружение того факта, что ИПП могут вступать в фармакокинетические взаимодействия с антиагрегантами, в частности с клопидогрелем. Указанные препараты проходят первую фазу метаболизма в печени под действием одного изофермента, поэтому из-за конкуренции за метаболический путь на фоне приема ИПП может снижаться концентрация клопидогреля и его эффект подавления агрегации тромбоцитов уже не будет достаточным для предотвращения тромбообразования. В результате теоретически может повышаться риск тромбоза, в частности тромбоза стентов, и смертности среди пациентов, которые принимают ИПП для защиты желудка от воздействия компонентов антитромбоцитарной терапии после ЧКВ, хотя клиническое значение этого взаимодействия убедительно не доказано (M. Lettino, 2010; T.J. Liu, C.A. Jackevicius, 2010). До сих пор остается открытым вопрос, является ли этот эффект классовым. Для ИПП, как и для сердечно-сосудистых препаратов, характерна внутриклассовая разнородность молекул. Наибольшее количество доказательств нежелательных взаимодействий с клопидогрелем получено для омепразола, что соотносится с его преимущественно печеночным метаболизмом.

Продолжение на стр. 27.

# ПанГастро

Пантопразол

## Європейський пантопразол за українською ціною!<sup>1</sup>



1. <http://compendium.com.ua/prices> роздрібна ціна станом на грудень 2016.

РП № UA/13512/01/01, UA/13512/01/02 та UA/14142/01/01 видані МОЗ України на 5 років. Коротка інструкція укладена відповідно до інструкції для медичного застосування препарату.

Даний матеріал має виключно консультаційний характер і не є підставою для призначення або відміни терапії. Препарати мають протипоказання для медичного застосування та можуть викликати побічні реакції. Для ознайомлення див. інструкцію для медичного застосування препаратів.

**Категорія відпуску.** За рецептром.

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, www.sandoz.ua.



# Антитромбоцитарная терапия после острого коронарного синдрома: как сохранить баланс эффективности и безопасности?

Продолжение. Начало на стр. 24.

Пантопразол отличается наличием альтернативных неферментативных путей метаболизма, поэтому вероятность его перекрестных взаимодействий с антиагрегантами сводится к минимуму. Рабепразол также имеет альтернативный путь выведения, но этот препарат обладает меньшей доказательной базой.

Шесть лет назад мы опубликовали результаты исследования безопасности и эффективности ДАТ клопидогрелем и АСК с гастропротекцией ИПП (рабепразолом) у пациентов после ОКС, которое проводилось на базе 30 клиник во всех регионах Украины (А.Н. Пархоменко, Я.М. Лутай, О.И. Иркин, 2011). Все пациенты получали нагрузочную дозу клопидогреля и АСК, после чего назначалась поддерживающая доза клопидогреля 75 мг и АСК 75 мг/сут. Каждый второй пациент рандомизировался в группу приема ИПП.

Проведенное исследование показало возможность безопасного длительного применения ДАТ у большинства пациентов, перенесших ОКС. Риск кровотечений, которого так опасаются практические врачи, на протяжении 180 дней наблюдения был достаточно низким. По-видимому, играет роль и особенность условий исследования – низкая частота первичных коронароангиографий и стентирования, хотя около 80% пациентов имели острый ИМ (ОИМ). Это отражает реалии медицинской помощи в Украине. Представляют интерес выявленные различия по частоте внутригоспитальных

осложнений в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе гастропатии и/или язвы желудка / двенадцатиперстной кишки. У больных с указанной патологией назначение ИПП уменьшало число осложнений (включая рецидив ОИМ), а у больных без такого анамнеза ИПП достоверно увеличивало число рецидивов ОИМ и комбинированной конечной точки (смерть, рецидив ОИМ, инсульт, кровотечение).

Мы рекомендуем постинфарктным больным с язвами или кровотечениями в анамнезе принимать ИПП как минимум в течение 6 мес дополнительно к ДАТ. Подобную точку зрения разделяют и американские эксперты, которые в 2010 г. рекомендовали индивидуально взвешивать соотношение пользы/риска и назначать ИПП только пациентам с преобладающим риском кровотечений по отношению к риску тромбозов.

В 2014 г. Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA), вернувшись к вопросу лекарственных взаимодействий ИПП, обязало производителей внести изменения в инструкции к препаратам и указать, что применение ИПП у пациентов, которые принимают клопидогрель, следует ограничить пантопразолом, рабепразолом, лансопразолом и дексланспразолом. Поскольку в сравнительных исследованиях омепразол и эзомепразол в наибольшей степени препятствовали образованию активного метаболита клопидогреля через ферментативный путь CYP2C19, снижая таким образом его антиагрегантные свойства, FDA рекомендует

избегать назначения этих ИПП пациентам, принимающим клопидогрель. Даже 12-часовой интервал между приемом омепразола и клопидогреля не предотвращает это взаимодействие. Таким образом, омепразол и эзомепразол не рекомендуется использовать с целью профилактики ЖКК на фоне антитромботической терапии (D.A. Johnson, R. Chilton, H.R. Liker, 2014).

На сегодняшний день самую убедительную доказательную базу в профилактике НПВП-гастропатий, стрессовых язв ЖКТ и кровотечений у пациентов с тяжелыми соматическими заболеваниями имеет пантопразол. Показано, что стандартная пероральная доза пантопразола 20 мг/сут эффективно предотвращает ЖКК без существенного влияния на эффекты ДАТ (АСК + клопидогрель) как у пациентов с ОКС (D.K. Yao et al., 2015), так и у больных стабильной стенокардией, которым ДАТ была показана после планового коронарного стентирования (K. Mizia-Stec et al., 2015).

Что касается сроков гастропротекции с применением ИПП у пациентов, принимающих антиагреганты, то единой точки зрения на этот счет нет. Если это пациент старше 65 лет с заболеваниями гастродуodenальной зоны в анамнезе, который перенес ОКС, стентирование и нуждается в ДАТ, то гастропротекция может потребоваться и пожизненно. В каждом случае решение о длительности терапии следует принимать на основании оценки соотношения потенциальной пользы и рисков.

Подготовил Дмитрий Молчанов

3y

Larry R. Jackson, Eric D. Peterson, Lisa A. McCay и др.

## Влияние ИПП на сравнительную эффективность и безопасность тромбопрофилактики клопидогрелем и прасугрелом после ОКС. Исследование TRANSLATE-ACS

На материале 11 955 пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ), которым выполняли чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) на базе 233 клиник в рамках исследования TRANSLATE-ACS, мы изучали, влияет ли назначение сопутствующей терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) после выписки на однолетнюю частоту больших сердечно-сосудистых (СС) событий (смерть, повторный ИМ, инсульт или внеплановая реваскуляризация) и частоту умеренных/тяжелых кровотечений по критериям GUSTO при использовании клопидогреля или прасугрела для послепроцедурной тромбопрофилактики.

TRANSLATE-ACS – проспективное лонгитудинальное обсервационное исследование в условиях рутинной практики оказания помощи пациентам с ST- и неST-ИМ в США. Все назначения производились по усмотрению лечащих врачей и в рамках действующих национальных рекомендаций. Анализ показал, что лишь 17% пациентов группы прасугрела и 19% пациентов группы клопидогреля получили назначения ИПП при выписке из стационара. В течение года среди пациентов, принимавших ИПП, по сравнению с теми, кому ИПП не назначали, чаще происходили СС-события (относительный риск, OR 1,38; 95% доверительный интервал, DI 1,21-1,58) и умеренные/тяжелые кровотечения по классификации GUSTO (OR 1,55; 95% DI 1,15-2,09). Риск СС-событий был сопоставим между группами прасугрела и клопидогреля независимо от того, принимали пациенты ИПП или нет. Риск кровотечений между группами различался в зависимости от применения ИПП, но разница не достигла статистической достоверности: OR для прасугрела против клопидогреля на фоне приема ИПП 0,73 (95% DI 0,36-1,48); OR без ИПП 1,34 (95% DI 0,79-2,27); p-значение для взаимодействия 0,17. То есть в группе прасугрела отмечалась недостоверная тенденция к снижению риска кровотечений по сравнению с клопидогрелем при одновременном приеме ИПП.

В нашем исследовании получено несколько важных результатов. Во-первых, в рутинной практике врачи назначали ИПП примерно каждому пятому пациенту после ИМ. Как правило, это были пациенты более старшего возраста, отягощенные коморбидными заболеваниями, и в основном с неST-ИМ. Это демонстрирует, что врачи назначают ИПП выборочно и чаще пациентам

с исходно повышенным риском кровотечений. Такой подход в целом соответствует рекомендованному советом американских экспертов в 2010 г.

Во-вторых, даже после введения поправок на многочисленные различия между пациентами прием ИПП после выписки ассоциировался с повышенными рисками СС-событий и кровотечений в течение года по сравнению с больными, которые не принимали ИПП. И наконец, скорректированный риск СС-событий и кровотечений не различался между группами прасугрела и клопидогреля, независимо от применения ИПП.

Ранее много сообщалось о нежелательных взаимодействиях некоторых ИПП с клопидогрелем. Прасугрел является более мощным ингибитором P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов, превосходящим клопидогрель по эффективности профилактики СС-событий, но согласно данным исследования TRITON-TIMI 38 его применение ассоциируется с повышенным риском кровотечений. До настоящего времени было проведено очень мало исследований по сравнению эффективности и безопасности прасугрела при одновременном приеме ИПП в отношении влияния такой комбинации на частоту неблагоприятных СС-событий и кровотечений.

В апостериорном анализе исследования TRILOGYACS Nicolau и соавт. продемонстрировали, что у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которых вели консервативно (без реваскуляризации), использование ИПП не приводило к появлению различий антиагрегантных эффектов между клопидогрелем и прасугрелом, а также не влияло на сравнительную частоту наступления первичной конечной точки, которая включала СС-смерть, ИМ или инсульт.

В нашем исследовании у пациентов, подвергшихся ЧКВ, также наблюдалась сопоставимые риски СС-событий между группами прасугрела и клопидогреля, и этот баланс сохранился независимо от применения ИПП. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что в условиях рутинной практики эффективность прасугрела и клопидогреля в отношении предотвращения повторных СС-событий не снижается при одновременном приеме ИПП для профилактики кровотечений.

Что же касается рисков кровотечений, то применение прасугрела не ассоциировалось с достоверным увеличением скорректированной по факторам риска частоты умеренных/тяжелых кровотечений по критериям GUSTO через 1 год по сравнению с группой клопидогреля. Тем не менее сравнительный риск кровотечений между прасугрелом и клопидогрелем различался у тех пациентов, которые одновременно принимали ИПП (в пользу комбинации прасугрел + ИПП), хотя разница оказалась статистически не значимой. Хотя наши результаты не поддерживают выбор в пользу какого-либо из двух ингибиторов P2Y<sub>12</sub> для длительного приема одновременно с ИПП, эти данные демонстрируют, что тенденция к повышению риска кровотечений при применении более сильного препарата, чем клопидогрель, может быть нивелирована приемом ИПП.

Таким образом, мы можем заключить, что прием ИПП не оказывает существенного влияния на сравнительную эффективность и риски кровотечений при использовании прасугрела или клопидогреля для тромбопрофилактики после ОКС и ЧКВ. Наши данные подтверждают действующие рекомендации по применению ИПП у пациентов, которым назначена двойная антитромбоцитарная терапия.

J Am Heart Assoc, 2016; 5: e003824.  
doi: 10.1161/JAHA.116.003824.

Сокращенный перевод с англ. Дмитрия Молчанова

3y

# ЭБРАНТИЛ

Урапидил – оригинальный альфа-блокатор с центральным механизмом действия

## Надежный контроль артериальной гипертензии

- Эффективен в неотложной терапии:<sup>1</sup>
  - гипертензивных кризов
  - тяжелой степени АГ
  - рефрактерной гипертензии
- Быстрое начало действия<sup>1</sup>
- Не вызывает рефлекторную тахикардию<sup>2, 3</sup>



**Действующее вещество:** urapidil. **Лекарственная форма:** капсулы пролонгированного действия, твердые; раствор для инъекций. **Фармакотерапевтическая группа:** Антигипертензивное средство. Блокаторы альфа-адренорецепторов. **Фармакологические свойства.** Урапидил имеет центральный и периферический механизм действия, приводит к снижению систолического и диастолического давления путем снижения периферического сопротивления. **Показания.** Капсулы: артериальная гипертензия. Ампулы: гипертензивный криз; тяжелая и очень тяжелая степень артериальной гипертензии; рефрактерная артериальная гипертензия; контролируемое снижение артериального давления при его увеличении во время/или после хирургической операции. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата (капсулы и ампулы). Аортальный стеноз и артериовенозный шунт (ампулы). **Побочные реакции.** Большинство побочных реакций обусловлены резким снижением артериального давления, однако опыт клинического применения показывает, что они исчезают в течение нескольких минут, даже после проведения капельной инфузии. Часто: тошнота, головокружение, головная боль. **Категория отпуска:** по рецепту. **Производитель:** Тakeda ГмбХ, место производства Оранienбург, Германия. **Р. с. М3 Украины:** №UA/9943/01/01, №UA/9943/01/02, №UA/9943/02/01 от 07.08.2014. Полная информация находится в инструкциях для медицинского применения препарата. Информация для медицинских и фармацевтических сотрудников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в ООО «Тakeda Украина» по тел.: (044) 390 0909.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эбрантил (раствор для инъекций).  
2. Dooley M., Goa K.L. Drugs; 56: 929–955, 1998. 3. Langtry H.D. et al., Drugs; 38: 900–40, 1989.

АГ — артериальная гипертензия.

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



# Эбрантил в клинических ситуациях, требующих управляемого снижения артериального давления

**В очередной раз на страницах газеты «Здоровье Украины» мы возвращаемся к вопросам управления гемодинамикой в критических ситуациях, которые встречаются в терапевтической практике и при подготовке к хирургическим вмешательствам. Эта проблема требует междисциплинарного подхода, поэтому мы попросили двух экспертов – кардиолога и анестезиолога – поделиться опытом контроля артериального давления (АД) при гипертензивных кризах (ГК) и в ходе анестезиологического пособия пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями.**

Ведущий научный сотрудник отдела реанимации и интенсивной терапии ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д.Стражеско» НАМН Украины», доктор медицинских наук Олег Игоревич Иркин обозначил принципы защиты органов-мишеней у пациентов с ГК.



Как известно, в современном определении ГК отсутствуют конкретные пределы АД, единые для любой патологии. Кризом следует считать любое повышение АД, которое сопровождается клинической симптоматикой, а осложненным кризом – любое повышение АД, которое приводит к поражению органов-мишеней. В зоне наибольшего риска, как правило, оказываются сердце, головной мозг, почки и орган зрения. Успешность достижения контроля над уровнем АД в условиях дефицита времени имеет решающее значение для жизненного прогноза пациентов с ГК, ведь спектр возможных его последствий включает такие грозные осложнения, как внутримозговое кровоизлияние (ВМК) и отек легких, которые часто приводят к смертельному исходу. **Смертность среди пациентов с кризовым течением артериальной гипертензии (АГ), которые не обращаются за медицинской помощью, достигает 84% в течение года, в то время как при адекватной терапии пятилетняя выживаемость составляет до 74%** (B. Zampaglione et al., 1996; C. Kitayaka, N.J. Guzman, 1998).

Рассмотрим принципы выбора гипотензивных средств на примере ГК, осложненного острой сердечной недостаточностью. Нитроглицерин – практически идеальный препарат для быстрого снижения АД и уменьшения преднагрузки на сердце. Таким его делают быстрота действия (2-5 мин), легкость дозирования, доступность парентеральной формы и относительная дешевизна. Однако при повторных введениях нитроглицерина к нему быстро вырабатывается толерантность из-за ответной активации прессорных систем. Уже через час после инфузии повышается уровень адреналина, а через 6 ч – альдостерона, что ведет к снижению гипотензивного эффекта нитроглицерина.

Альтернативой является использование урапидила (Эбрантил). Этот препарат сочетает центральный механизм действия (стимуляция серотонинергических рецепторов 5-HT<sub>1A</sub> в стволе головного мозга) с основным эффектом – блокадой α<sub>1</sub>-адренорецепторов периферических сосудов. В результате ослабляются симпатические влияния на сердце и сосуды, на фоне снижения системного АД не происходит рефлекторной активации прессорных систем, не снижается мозговой кровоток, не повышается внутричерепное давление.

В исследовании Nitura (W. Schreiber et al., 1998) у пациентов с ГК и отеком легких на догоспитальном этапе урапидил обеспечивал более выраженное снижение АД по сравнению с нитроглицерином, и уже на момент доставки в стационар были очевидными различия метаболических и респираторных показателей (выраженность лактат-ацидоза, парциальное давление кислорода и др.) между группами. Они сравнялись только спустя 6 ч, когда в группе нитроглицерина были достигнуты близкие показатели АД.

В многоцентровом исследовании (W. Yang et al., 2015) сравнивали эффекты урапидила и нитроглицерина при лечении острой декомпенсированной сердечной недостаточности у пациентов с ГК. При сопоставимом влиянии на АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС) в отличие от нитроглицерина в группе применения урапидила отмечалось улучшение течения сердечной недостаточности, о чем свидетельствует достоверный прирост фракции выброса левого желудочка, а также достоверно снижался к седьмому дню лечения уровень мозгового натрийуретического пропептида.

По нашему опыту, у пациентов с острой левожелудочковой недостаточностью и начинающимся отеком легких после неуспешной попытки снижения АД нитроглицерином быстрая внутривенная инфузия урапидила позволяла нормализовать АД и ЧСС через 10-30 мин, что сопровождалось восстановлением насыщения крови кислородом. Дальнейшее медленное введение урапидила в поддерживающей средней дозе 9 мг/ч приводит к стабилизации указанных параметров.

При оказании помощи пациентам с ГК, осложненным поражением головного мозга, перед врачом стоит задача как можно быстрее снизить АД до приемлемых и комфортных для пациента цифр, но при этом не «уронить» его ниже перфузионного порога, чтобы избежать развития ишемического инсульта. Безопасный диапазон значений АД между рисками отека и ишемии мозга у гипертоников по сравнению с нормотониками сужается, и об этом следует помнить. Традиционными препаратами выбора для снижения АД являются нифедипин и нитропруссид, однако они подобно нитроглицерину достаточно сильно снижают мозговой кровоток. **Урапидил при мощном системном гипертензивном действии практически не влияет на кровоснабжение головного мозга, благодаря чему широко применяется при периоперационной гипертензии.**

Особую сложность представляет контроль АД у пациентов с ВМК. Исследование INTERACT не обнаружило различий в исходах при интенсивном и стандартном снижении АД. В его продленной фазе (INTERACT 2) было показано, что при использовании тактики интенсивного снижения АД (которое достигалось, в том числе, применением урапидила) не снижались показатели смертности, но достоверно увеличивалась доля пациентов с лучшими неврологическими исходами по модифицированной шкале Рэнкина. Эти результаты были учтены в рекомендациях Всемирной организации инсульта (WSO, 2014), в которых указано, что при ВМК в течение первых 6 ч снижение sistолического АД (САД) <140 мм рт. ст. является безопасным и может обеспечивать преимущества по сравнению с умеренным снижением <180 мм рт. ст.

Отдельного внимания заслуживает влияние гипотензивных препаратов на почечный кровоток. В нашем исследовании у пациентов с неосложненным течением ГК (АД >200/110 мм рт. ст.) на момент поступления проводилась динамическая оценка почечного кровотока ультразвуковым методом на фоне применения двух стратегий снижения АД: урапидилом (внутривенно 2 мг/мин, с переходом к медленному введению в средней дозе 9 мг/ч) или нитроглицерином (20-200 мкг/кг/мин до достижения САД 140-160 мм рт. ст. и диастолического АД 100 мм рт. ст.). Учитывая полученные результаты, можно сделать вывод, что урапидил так же эффективно, как и нитроглицерин, снижает САД и среднее АД при ГК, но при этом не нарушает почечный кровоток в отличие от нитроглицерина. Поэтому применение нитроглицерина следует ограничить у пациентов с исходным нарушением функции почек, а внутривенное введение урапидила является достаточно эффективным и безопасным, чтобы рекомендовать его в качестве альтернативной терапии.

**Таким образом, применение урапидила при ГК соответствует современной концепции органопroteкции в кардиологии, с доказательствами предотвращения поражений таких органов-мишеней, как головной мозг и почки.**



Доктор медицинских наук, заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л.Шупика, профессор Олег Анатольевич Лоскутов с точки зрения анестезиолога представил способы коррекции колебаний АД, возникающих на этапе вводного наркоза и интубации трахеи.

По данным зарубежных когортных исследований, кардиологические осложнения составляют до 42% от всех осложнений периоперационного периода и анестезии в общей хирургии (P.J. Devereaux et al., 2012). Не удивительно, что чаще всего они возникают у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска и заболеваниями в анамнезе, у которых компенсаторные механизмы поддержки гемодинамики истощены или нарушены. Как правило, на этапе вводного наркоза и интубации анестезиологи сталкиваются с проблемой депрессии гемодинамики, обусловленной отрицательным

кардиоваскулярным действием большинства анестетиков, или наоборот, с чрезмерной реакцией прессорных систем с резким повышением АД. И то и другое чревато серьезными осложнениями, которые могут перечеркнуть все усилия хирургов. Установлено, что колебания периоперационного АД за пределами диапазона от 75 до 135 мм рт. ст. во время операции и от 85 до 145 мм рт. ст. после операции достоверно связано с повышением 30-дневной летальности. **Даже кратковременное в течение нескольких минут снижение интраоперационного АД <55 мм рт. ст. связано с повреждением миокарда, а при длительности гипотензии >20 мин риск острого повреждения почек возрастает в 1,5 раза, миокарда – в 2 раза (M. Walsh et al., 2013).**

Наиболее выраженный кардиодепрессивный эффект в виде снижения сердечного выброса и АД наблюдается при сочетанном использовании для наркоза пропофола и севофлурана, а наименьший – при сочетании севофлурана с тиопенталом. Распространенный способ коррекции гипотензии – введение мезатона. Однако при его использовании повышение АД сопровождается нежелательной брадикардией. Механизм отрицательного хронотропного эффекта мезатона – прямая стимуляция α<sub>1</sub>-адренорецепторов клеток водителя ритма с последующей блокадой калиевых каналов. Поэтому в настоящее время за рубежом и в отечественной анестезиологической практике все чаще вместо мезатона применяется методика введения низких доз норадреналина для поддержания АД в безопасном диапазоне без снижения ЧСС.

Известно, что интубация и экстубация трахеи может вызвать повышение тонуса симпатической нервной системы, что приводит к серьезным изменениям гемодинамики. Более чем у 11% пациентов с заболеваниями сердца развивается ишемия миокарда различной степени во время интубации (N.D. Edwards et al., 1994). Пациенты с АГ часто реагируют на интубацию гипертензией. Препаратами выбора являются нитроглицерин, бета-блокаторы, эналаприлат и урапидил. Следует помнить, что АГ 3 степени сопровождается семикратным снижением способности эндотелия вырабатывать оксид азота (NO), что и объясняет снижение активности нитроглицерина при его использовании в качестве гипотензивного препарата. При повышении АД во время анестезиологического обеспечения, которое развивается на фоне достаточной глубины наркоза и достаточной аналгезии, оптимальным препаратом для его коррекции является урапидил (Эбрантил). Сочетание центрального и периферического эффектов обеспечивает предсказуемое снижение АД до безопасных цифр, независимо от сохранности NO-зависимого вазодилатационного механизма. По данным регистра Euro-STAT, в реальной практике европейские врачи при необходимости коррекции гипертензии в периоперационном периоде чаще всего отдают предпочтение именно урапидилу (A. Vuylsteke et al., 2011).

При развитии интраоперационной гипертензии анестезиологи часто прибегают к углублению наркоза, что позволяет нормализовать гемодинамику, однако чревато другим серьезным осложнением – развитием послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД). Частота ПОКД достигает 26% в первую неделю после операции и 10% спустя 3 мес (J.T. Moller et al., 1998). Это очень серьезная проблема, причиной которой также может быть недостаточное внимание к индивидуализации доз анестетиков и средств для наркоза.

В нашем исследовании изучались изменения когнитивных функций в двух сбалансированных по исходным характеристикам группах пациентов, которых оперировали по поводу ишемической болезни сердца без искусственного кровообращения. В первой группе при повышении АД прибегали к углублению наркоза, во второй – вводили Эбрантил без использования дополнительной дозы гипнотиков и/или наркотических аналгетиков. В группе применения Эбрантила результаты стандартных тестов для оценки когнитивных функций были в 3,5-4 раза лучше, чем в контрольной группе. Корреляционный анализ подтвердил достоверную связь между глубиной наркоза и частотой развития ПОКД.

**Применение урапидила при интраоперационной гипертензии обосновано как с точки зрения управляемости гемодинамических эффектов, так и с целью снижения риска развития послеоперационного когнитивного дефицита.**

Подготовил Дмитрий Молчанов

Статья напечатана при содействии ООО «Такеда Украина».

UA/CVM/0417/0043

**О.О. Крахмалова, д. мед. н., професор, О.А. Гетман, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків**

# Особливості дисліпідемії як фактора кардіоваскулярного ризику у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутньою ішемічною хворобою серця

**За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, захворюваність на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) уже у 2020 році буде на п'ятому місці в структурі загальної захворюваності у світі, а до 2030 року посяде четверте місце серед причин загальної смертності [10]. Так, лише у 2012 році у світі від ХОЗЛ загинуло 3 мільйони пацієнтів, що становить 6% усіх смертей за вказаній період.**

**Згідно з визначенням GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Глобальна ініціатива з діагностики та лікування ХОЗЛ) «ХОЗЛ – захворювання, якому можна запобігти і яке можна лікувати, що характеризується перsistуючим обмеженням швидкості повітряного потоку, котре зазвичай прогресує й пов'язане з підвищеною хронічною запальною відповіддю легень на дію патогенних часток або газів. У багатьох пацієнтів загострення й супутні захворювання можуть впливати на загальну тяжкість ХОЗЛ».**

У сучасній концепції ХОЗЛ особливо підкреслюють, що лікувальні та профілактичні програми при ХОЗЛ значною мірою залежать від супутніх захворювань, на тлі яких воно проходить [13]. Тривалість життя у хворих на ХОЗЛ коротша в середньому на 8 років [12]. Водночас очікується зниження рівня летальності від інфаркту міокарда (ІМ), туберкульозу, онкологічних захворювань тощо. З огляду на демографічну ситуацію в нашій країні, пов'язану зі старінням населення, зростанням кількості курців, а також погіршення екологічного стану, можна з великою ймовірністю припустити зростання захворюваності й смертності від ХОЗЛ в Україні.

Унаслідок величезної гіподіагностики ХОЗЛ дані, отримані на підставі свідоцтв про смерть, імовірно, істотно заниженні в усьому світі, а дані з країн Східної Європи часто взагалі відсутні. Невтішною є ситуація і в Україні: так, до 2009 року ХОЗЛ не було окремо внесенено як самостійну нозологічну одиницю до рубрики статистичної звітності, а дані офіційної статистики наводили щодо хронічного бронхіту. Це привело до того, що оцінити внесок ХОЗЛ у захворюваність, смертність і втрату працевздатності в українській популяції до 2010 року було неможливо [5]. Отримані офіційні статистичні дані починаючи з 2010 року все ще істотно розходяться з даними великомасштабних зарубіжних епідеміологічних досліджень, які ми можемо екстраполювати на Україну. За оцінками Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України, реальна поширеність ХОЗЛ в Україні становить не менш як 3,5–4,2% дорослого населення. Крім того, ХОЗЛ – це захворювання, яке має великий економічний вплив: за даними 2011 року, 1/5 частина причин втрати працевздатності належить ХОЗЛ, середній вік виходу на пенсію при цій патології зменшений на 11 років [6].

ХОЗЛ найчастіше поєднується з ішемічною хворобою серця (ІХС): кардіоваскулярна патологія спостерігається практично в кожного другого хворого на ХОЗЛ. F.S. Man і співавт. дійшли висновку, що ХОЗЛ підвищує ризик смерті у хворих на ІХС на 50% [16]. Автори вказують, що зниження ОФВ1 (об'єм форсованого видиху за першу секунду) на 10% збільшує ймовірність смерті у хворого з поєднаною патологією на 14% [7, 16]. Тож, незважаючи на успіхи, досягнуті за останні роки в лікуванні ХОЗЛ, смертність у хворих на бронхолегеневі захворювання залишається високою, причому основною причиною їх смерті є серцево-судинні катастрофи [10, 20]. Так, у багатоцентровому когортному дослідженні ECLIPSE захворювання серця були відзначені у 26% із 2164 хворих на ХОЗЛ порівняно з 11% у курців без ознак ХОЗЛ ( $p<0,001$ ), а ІМ розвинувся у 9% пацієнтів із ХОЗЛ порівняно з 3% курців ( $p<0,001$ ) [8]. У ході аналізу двох великих популяційних епідеміологічних досліджень D.M. Mannino і співавт. [17] виявили, що поширеність ІХС у хворих на ХОЗЛ становить 20–22%, тоді як у загальній популяції – 9%. Особливо часто ІХС спостерігається в пацієнтів із III і IV стадіями ХОЗЛ.

Приблизно 2/3 хворих на ХОЗЛ за наявності сформованого хронічного легеневого серця помирають протягом перших 5 років після появи первісних ознак декомпенсації кровообігу [1, 3]. Водночас у низці робіт показано, що наявність ХОЗЛ у пацієнта тісно пов'язана з підвищеним ризиком судинних катастроф [2], причому ризик розвитку гострих атеротромботичних подій не залежить від куріння та інших стандартних факторів серцево-судинного ризику. Встановлено, що навіть незначне зниження функції легень (зниження показника ОФВ1 на 10%) подвоювало ризик розвитку аритмій, гострого коронарного синдрому

й серцево-судинної смертності незалежно від куріння [4]. У дослідженні Lung Health Study відзначено, що при зниженні ОФВ1 на кожні 10% ризик розвитку фатальних серцево-судинних захворювань (ССЗ) зростає на 28%, нефатальних – на 20%, причому за наявності серцевої недостатності систолічна дисфункция лівого шлуночка у хворих на ХОЗЛ була проявом ІХС. Слід зазначити, що ризик розвитку артеріальної гіпертензії та ІХС у хворих на ХОЗЛ збільшений у 2–3 рази [18]. У хворих із тяжкою обструкцією бронхів у 2,1 раза частіше виявляли перенесений ІМ [19].

Соціальними чинниками, що змінюють спосіб життя та призводять до масового поширення ССЗ і ХОЗЛ, можна вважати урбанізацію суспільства й порушення екологічної рівноваги. Супутні цим процесам малорухливий спосіб життя, куріння, неправильне харчування традиційно є факторами ризику розвитку ССЗ і ХОЗЛ [9, 15].

Досліджені, присвячені поясненню причин збільшення кардіоваскулярної летальності при ХОЗЛ порівняно із загальною популяцією, небагато, у зв'язку з чим вивчення цієї проблеми становить безперечний науковий і клінічний інтерес. Збільшення кардіоваскулярної захворюваності та летальності у хворих на ХОЗЛ можна пояснити поєднанням загальних класичних факторів ризику (стать, вік, куріння), а також впливом хронічного системного запалення й хронічної гіпоксії при ХОЗЛ на розвиток системного атеросклеротичного процесу [9, 14, 15]. У зв'язку з вищевикладеним вивчення особливостей дисліпідемії як одного з основних факторів серцево-судинного ризику у хворих із поєднаною кардіопульмональною патологією, а також взаємозв'язку дисліпідемії з іншими традиційними факторами серцево-судинного ризику й активністю системного запалення є актуальним.

**Мета дослідження** – виявити наявність і особливості дисліпідемії у хворих на ХОЗЛ, а також при поєднанні з кардіопульмональною патологією (ХОЗЛ та ІХС), оцінити її взаємозв'язок із класичними факторами серцево-судинного ризику й рівнем бронхообструкції.

**Дизайн дослідження.** Дослідження проведено серед амбулаторних і стаціонарних пацієнтів відділу кардіопульмології ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України». У дослідження включили 101 пацієнта, які були розподілені на три групи. До першої групи увійшли 36 пацієнтів зі встановленим діагнозом ХОЗЛ (відповідно до критеріїв GOLD 2014 року). Другу групу становили 25 пацієнтів з ізольованою ІХС. Третя (основна) група складалася із 40 пацієнтів із поєднаною кардіопульмональною патологією (ХОЗЛ та ІХС). Діагноз ІХС був верифікований за наявності в анамнезі ІМ, відповідно до результатів проведених навантажувальних проб (велотермометрія, стрес-екокардіографія тощо). Критеріями включення в дослідження були верифіковані ХОЗЛ, ІХС або їх поєднання, а також інформована згода пацієнта. Не включали в дослідження хворих на туберкульоз, онкологічні й тяжкі супутні захворювання (ниркова, печінкова й тяжка серцева недостатність), інсульнозалежний цукровий діабет, бронхіальну астму, а також пацієнтів зі зниженою фракцією викиду.

В усіх хворих визначали рівні загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїнів високої (ЛПВГ), низької (ЛПНГ) і дуже низької густини (ЛПДНГ), а також рівень тригліцидів (ТГ) у сироватці крові. За формулою А.Н. Климова розраховували індекс атерогенності: (ЗХ - ЛПВГ) / ЛПВГ. Належним або нормальним вважали рівень ЗХ менше 5,2 ммоль/л, помірною гіперхолестеринемією – ЗХ від 5,2 до 6,2 ммоль/л, високою гіперхолестеринемією – ЗХ вище 6,2 ммоль/л. Рівень ЛПВГ



**О.О. Крахмалова**

вважали нормальним при значеннях понад 1,0 ммоль/л для чоловіків і понад 1,3 ммоль/л для жінок. Нормальним рівнем ТГ вважали значення менше 1,7 ммоль/л, гранично підвищеним рівнем – 1,7–2,2 ммоль/л, високим – 2,3–4,4 ммоль/л, дуже високим – понад 4,5 ммоль/л. Рівень ЛПНГ вважали нормальним при значеннях менше 1,8 ммоль/л [11].

Усім хворим було проведено спірометрію (за допомогою професійного спірографа Спіроком-PRO, Україна) за стандартною методикою з визначенням ОФВ1 за найбільшою з трьох проведених проб. Усім пацієнтам із верифікованим діагнозом ХОЗЛ виконували пробу з бронхолітиком (4 вдихи по 100 мг сальбутамолу через спейсер) із подальшою повторною спірометрією через 15 хв. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за стандартною формулою: маса тіла в кг / згідно з ростом у м<sup>2</sup>. Індекс куріння розраховували за формулою: (кількість викурених за добу сигарет × стаж паління) / 20.

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням програм Microsoft Excel та Statistica 6.0. Для перевірки відповідності розподілу ознак нормальному розподілу використовували методи Колмогорова-Смірнова та Шапіро-Улкі. Для опису нормально розподілених кількісних ознак використовували середнє значення ознаки й середнє квадратичне відхилення M (SD). Для порівняння двох груп із нормальним розподілом кількісної ознак використовували t-критерій Стьюдента для незалежних груп. Кореляцію двох нормально розподілених кількісних ознак вивчали за допомогою методу Пірсона, за відхилення розподілу від нормального, а також при аналізі асоціації якісних ознак використовували метод Спірмена.

**Результати та їх обговорення.** Зважаючи на дані, представлені в таблиці, групи порівняння були зіставними за значеннями маси тіла, ІМТ ( $p>0,05$ ). Пацієнти другої (ІХС) і третьої групи (ХОЗЛ + ІХС) було порівняні за функціональним класом стенокардії.

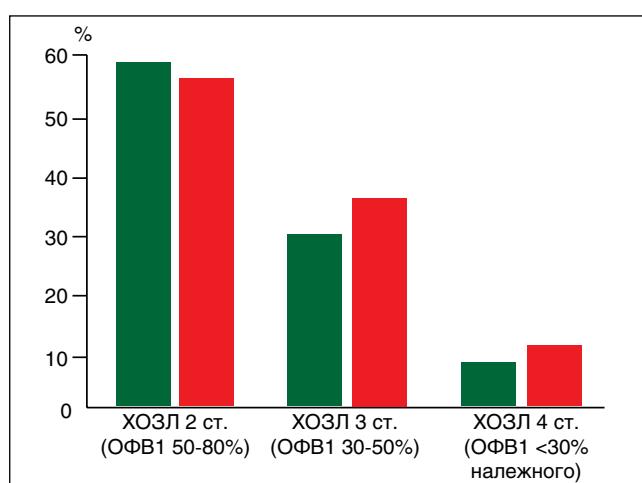
**Таблиця. Загальна клінічна характеристика груп і параметри бронхообструкції в пацієнтів із ХОЗЛ, ІХС та їх поєднанням**

Параметр	ХОЗЛ	ІХС	ХОЗЛ + ІХС
Кількість хворих	36	25	40
Кількість чоловіків (%)	21 (58)	14 (56)	30 (75)
Вік, років (M±SD)	63,2±7,0	62,6±8,2	64,2±7,5
ІМТ, кг/м <sup>2</sup> (M±SD)	31,7±5,6	33,7±4,8	35,1±6,2
ОФВ1, % від норми (M±SD)	50,3±10,9	92,1±12,4*	45,9±18,0*

Примітки. \* $p<0,05$  порівняння з ХОЗЛ; # $p<0,05$  порівняння з ІХС.

Кількість осіб чоловічої статі в першій групі (ХОЗЛ) – 21 (58%), у другій (ІХС) – 14 (56%), у третій (ХОЗЛ + ІХС) – 30 (75%). Середній вік хворих становив у першій групі 63,2±7,0 року, у другій – 62,6±8,2 року, у третій – 64,2±7,5 року. Середня тривалість ХОЗЛ від моменту встановлення діагнозу становила 6,3±2,7 року, ІХС – 5,6±3,2 року. У групі з ізольованим ХОЗЛ середнє значення ОФВ1 становило 50,3±10,9% від норми, у групі ІХС – 92,1±12,4%, у групі з поєднаною патологією – 45,9±18,0%. Отже, у групі з поєднаною патологією спостерігалася тенденція до найбільш вираженої бронхообструкції. Ці результати можуть бути пов'язані з тим, що хронічна гіпоксія љиши дози бронхолітиків посилюють перебіг серцево-судинних захворювань, тому в пацієнтів із більш тяжкими стадіями ХОЗЛ частіше трапляється верифікована ІХС.

Пацієнти першої (ХОЗЛ) і третьої (ХОЗЛ + ІХС) груп були розподілені на підгрупи за ступенем бронхообструкції відповідно до критеріїв GOLD 2014 року (рис.).



**Рис. Розподіл пацієнтів із ХОЗЛ (зелені стовпчики) та з ХОЗЛ + IXC (червоні стовпчики) залежно від ступеня бронхообструкції**

Отже, в групі з поєднаною патологією пацієнтів із тяжким ступенем бронхообструкції було більше, що пояснюється взаємним обтяженням перебігу захворювань.

У результаті аналізу показників ліпідного обміну виявлено, що рівень ЗХ у групі з ХОЗЛ становив  $4,9 \pm 1,1$  ммоль/л і не відрізнявся від групи IXC –  $5,1 \pm 1,2$  ммоль/л, а у хворих із поєднаною патологією був дещо вищим –  $5,9 \pm 2,2$  ммоль/л.

Під час аналізу ступеня дисліпідемії виявлено, що в групі з поєднаною патологією 69% пацієнтів мали помірну гіперхолестеринемію, 20% – нормальній рівень холестерину й 11% – високу гіперхолестеринемію. У групі з ізольованою IXC у 50% пацієнтів виявлено помірну гіперхолестеринемію, у 37,5% – нормальній рівень холестерину й у 12,5% – високу холестеринемію; це може бути пов’язано з тим, що цій категорії хворих частіше призначають холестеринознижувальну терапію (статини).

Найбільша кількість пацієнтів із нормальним рівнем холестерину була в групі пацієнтів з ізольованим ХОЗЛ – 39%. Проте в цій самій групі спостерігали й найбільшу кількість пацієнтів із вираженою гіперхолестеринемією (рівень ЗХ – понад 6,2 ммоль/л) – 22%, що може бути пов’язано з проатерогенным впливом хронічної гіпоксії та хронічного перsistуючого запалення в бронхолегеневій системі на процеси атерогенезу.

## Висновки

1. Для хворих на ХОЗЛ характерна так звана комбінована гіперліпідемія (підвищення рівнів ЗХ, ЛПНГ, ЛПДНГ і ТГ), відома своєю високою атерогенністю.

2. Рівень ЗХ у хворих на ХОЗЛ корелює зі ступенем бронхообструкції (OFBV), що можна розглядати як фактор серцево-судинного ризику при прогресуванні ХОЗЛ. Це може бути пов’язано із системним запаленням і хронічною гіпоксією, які є властивими для пацієнтів із ХОЗЛ.

3. Дисліпідемія у хворих на ХОЗЛ не пов’язана зі статтю, віком та індексом куріння.

4. Найвищі рівень ЗХ та IMT спостерігаються в групі з поєднаною патологією (ХОЗЛ та IXC), що свідчить про більший кардіоваскулярний ризик у цих хворих і про взаємне обтяження захворювань.

5. У групі з ХОЗЛ рівень ЛПВГ достовірно вищий, ніж в інших групах, однак він, швидше за все, пов’язаний із прийомом цією категорією хворих глюкокортикоїдів і не може розглядатись як фактор, що позитивно впливає на процеси атерогенезу.

## Література

- Каролі Н.А., Ребров А.П. Факторы риска смерти пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Клин. мед. – 2006. – 84, № 9. – С. 24-27.
- Клестер Е.Б. Артериальная гипертония у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца // Терап. архив. – 2008. – 80, № 9. – С. 13-16.

- Каролі Н.А., Орлова Е.Е., Маркова А.В., Ребров А.П. Коморбідність при хронічній обструктивній болезні легких // Терап. архив. – 2008. – 80, № 3. – С. 20-24.
- Петров В.И., Магницкая О.В., Еременко А.С. и др. Особенности лечения ишемической болезни сердца на фоне бронхиообструктивной патологии (фармакоэпидемиологическое исследование) // Астраханский мед. журн. – 2011. – 6, № 1. – С. 259-265.
- Фещенко Ю.И. Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ // Укр. пульмон. журн. – 2012, № 2. – С. 6-8.
- Фещенко Ю.И. Хроническое обструктивное заболевание легких – актуальная медико-социальная проблема // Укр. пульмон. журн. – 2011. – № 2. – С. 6.
- Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть I. ХОЗЛ и поражения сердечно-сосудистой системы // Рус. мед. журн. – 2008. – 16, № 2. – С. 58-64.
- Agusti A., Calverley P.M., Celli B., et al. Characterization of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. Respir. Res. 2010; 11. doi: 10.1186/1465-9921-11-122.
- Chan K.H., Yeung S.C., Yao T.J., et al. Elevated plasma adiponectin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Hong Kong Med. J. 2010; 16, No. 1, Suppl. 1: 10.
- Chronic obstructive pulmonary disease. Factsheet No. 315 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html>.
- ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis. 2011; doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.012.
- Fabbri L.M., Beghe B. Cardiovascular mechanisms of death in severe COPD exacerbation: time to think and act beyond guidelines. Thorax. 2011; 66, No. 9: 745-747.
- Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Clinical practice guidelines revised, 2014 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://ct1.medstarhealth.org/content/uploads/sites/43/2014/12/MD-COPD.pdf>.
- Kessler K.M. Heart failure with normal systolic function (editorial). Arch. Intern. Med. 1988; 148: 2109-2111.
- Magdy M.O., Hesham A.I., et al. Serum adiponectin level in obese and non-obese COPD patients during acute exacerbation and stable conditions. Egyptian J. Chest Dis. Tuberculosis. 2014; 63, No. 2: 313-319.
- Man S.F., Van Eeden S., Sin D.D. Vascular risk in chronic obstructive pulmonary disease: role of inflammation and other mediators. Can. J. Cardiol. 2012; 28, No. 6: 653-661.
- Mannino D.M., Thom D., Swenson A., et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. Eur. Respir. J. 2008; 32: 962-969.
- Sin D.D. Do chronic inhaled steroids alone or in combination with a bronchodilator prolong life in chronic obstructive pulmonary disease patients? Curr. Opin. Pulm. Med. 2007; 13, No. 2: 90-97.
- Sin D.D., Man S.F. Inhaled corticosteroids and survival in chronic obstructive pulmonary disease: does the dose matter? Eur. Respir. J. 2003; 21, No. 2: 260-266.
- Thabut G., Dauria G., Stern J.B., et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. Chest. 2005; 127: 1531-1536.

31

**VII Науково-практична конференція  
Асоціації аритмологів України**

*Інформаційне повідомлення*

18–19 травня 2017 року  
м. Київ

## 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

# 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, Poultier 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, Huntinghake 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, Kastlein 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, Pappaioannou 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 14,236 patients. Am J Cardiol 2006;97:61-67. 14. CISCRC (Center for Information on Clinical Research Participation): <http://www.ciscrc.org>. How to Find Clinical Trial Results. Доступно по ссылке [http://www.ciscrc.org/patient/medheroes/newsletters/apr09/MH0409\\_p3.pdf](http://www.ciscrc.org/patient/medheroes/newsletters/apr09/MH0409_p3.pdf) от 12.11.2013

**Липримар®** (аторвастатин), таблетки по 10 и 20 мг по 30 или 100 таблеток в упаковке; 40 и 80 мг по 30 таблеток в упаковке. Короткая инструкция для медицинского применения препарата. **Показания:** 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 ЛПНП 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, альбуминурия, табакокурение или артериальная гипертензия, препарат **Липримар®** показан для: снижения риска возникновения инфаркта миокарда; снижения риска возникновения неletalного инфаркта миокарда; снижения риска возникновения летального и неletalного инсульта; снижения риска проведения процедур реваскуляризации; снижения риска гипотализации из-за застойной сердечной недостаточности; снижения риска возникновения стенокардии. **Ипперпримедика.** Как дополнение к диете, чтобы снизить повышенные уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов в сыворотке крови (групп IV по классификации Фредрикссона). Для лечения пациентов с повышенными уровнями триглицеридов в сыворотке крови (групп IV по классификации Фредрикссона), если дополнение к диете для лечения пациентов с гомозиготной гиперхолестеринемией (групп III по классификации Фредрикссона), как дополнение к диете для снижения уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП и аполипопротеина B в мальчиков и девочек после начала менструаций в возрасте от 10 до 17 лет с гетерозиготной гиперхолестеринемией, если после соответствующей диетотерапии результаты анализов такие: а) холестерин ЛПНП остается ≥190 мг/дл или б) холестерин ЛПНП ≥160 мг/дл и в семейном анамнезе наяву 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 должна подбираться индивидуально. Через 2-4 недели после начала терапии необходимо откорректировать дозу в зависимости от уровня липопротеинов 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, плацента. **Побочное действие:** наиболее часто наблюдались миалгия, диарея, тошнота, повышение уровня ферментов печени, наэзифарингит, артриты, боли в конечностях, инфекции мочевыводящих путей. У детей чаще всего встречались инфекционные заболевания. **Часто наблюдалась:** головная боль, запор, боли в горле и горлании, аллергические реакции, отключение результатов функциональных проб печени, повышение активности креатинфосфокиназы крови. Более подробно – см. полную инструкцию. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** при приеме **Липримара®** с циклоспорином, ингибиторами протеаз, дилтиаземом, гидроксипропионатом, итраконазолом, грейфитофутовым соком может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. Применение его с индукторами цитохрома Р 450 3A4 (рифамгин, эфавиренз) может снизить концентрацию аторвастатина в крови. Аторвастатин может повысить уровни дигоксина, кортизола и этилэстрадиола. Взаимодействие при одновременном приеме с варфарином не выявлено. Следует избегать одновременного применения аторвастатина с циклоспорином, ингибиторами протеаз ВИЧ (полинавир+ритонавир), с ингибиторами протеаз вируса гепатита С (гелапревир). С ингибиторами протеаз ВИЧ (полинавир+ритонавир) применять с осторожностью и в наименьшей дозе. С кларитромицином, интраизонолом, ингибиторами протеаз ВИЧ (актинавир+ритонавир, дарунавир+ритонавир, фосампренавир+ритонавир) дозу аторвастатина не превышать 20 мг в сутки. С ингибиторами протеаз ВИЧ (непинавир) и ингибитором протеаз вируса гепатита С (боцепревир) дозу аторвастатина не превышать 40 мг в сутки. Более подробно – см. полную инструкцию. **Особенности применения:** до начала и в период лечения необходимо контролировать параметры функции печени. В случае серьезного поражения печени с клиническими симптомами и/или гипербилирубинемии или желтухи 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 и/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 ГМФ-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

Wenbo Liu, Zhipeng Zou, Haipeng Jiang, Qiang Li, Fangming Guo, Zhen Wang, Hongguang Zhu

# Висока доза аторвастатина перед выполнением ЧКВ может предотвращать феномен «no-reflow»

У пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с элевацией сегмента ST ранняя реваскуляризация методами системного тромболизиса или чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) является современным стандартом лечения, позволяющим существенно снизить смертность и улучшить прогноз. Однако после ЧКВ часто наблюдается так называемый феномен «no-reflow» – «невосстановленный кровоток», который заключается в отсутствии адекватного кровоснабжения ткани миокарда после успешного восстановления проходимости инфаркт-обусловившей артерии и ассоциируется с худшими исходами. На сегодняшний день патофизиология феномена «no-reflow» остается недостаточно изученной. Очевидно, что он имеет мультифакторную природу. Одно из возможных объяснений – это тромбоз и эмболизация микроциркуляторного русла ишемизированного миокарда, которые могут возникать в условиях местной активации коагуляционного каскада крови и провоспалительных факторов при повышенном уровне липопротеинов (Р.Н. Jones et al., 2003; В. Zhao et al., 2011; S.S. Zhou et al., 2015). Китайские авторы недавно опубликовали результаты очередного клинического исследования, в котором проверялась гипотеза о превентивном эффекте высоких доз аторвастатина в отношении феномена «no-reflow».

## Пациенты и методы

Главный критерий включения – диагноз ИМ с элевацией ST, подтвержденный типичной электрокардиографической картиной, определением уровня сердечного тропонина и другими методами в соответствии с диагностическими критериями Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца.

ЧКВ с удалением тромба и стентированием коронарных артерий выполняли по общепринятой методике, при необходимости используя предварительную баллонную дилатацию артерии. В качестве критериев «no-reflow» применяли ангиографические градации степени восстановления коронарного кровотока по классификации TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) и перфузии миокарда (MBG, myocardial blush grade), а именно: TIMI ≤2 и MBG ≤1 в инфаркт-обусловившей артерии при условиях полного удаления тромба, отсутствия диссекции, спазма или дистальной эмболизации после ЧКВ. Кроме того, определяли количественный индикатор успешности реканализации СТFC – количество кадров ангиограммы до проникновения контраста в дистальные ветви коронарной артерии. Кровоток в эпикардиальных сосудах и перфузию миокарда оценивали сразу после процедуры ЧКВ два опытных интервенционных кардиолога.

В исследование последовательно включили 138 пациентов, госпитализированных с острым коронарным синдромом за период с марта 2014 по январь 2015 года: 78 мужчин и 60 женщин в возрасте 28–87 лет (в среднем 61,2±4,7 года). Методом компьютерной генерации случайных чисел пациентов распределяли в три группы одинаковой величины (по 46 пациентов): контрольную, для приема аторвастатина в традиционной дозе и для приема высокой дозы аторвастатина перед ЧКВ. Пациенты контрольной группы не должны были принимать аторвастатин по крайней мере в течение недели до ЧКВ. Во второй группе пациенты получали 20 мг аторвастатина на ночь перед проведением ЧКВ. В третьей группе аторвастатин назначали в два приема по 20 мг за день до процедуры. По исходным и процедурным характеристикам (возраст, пол, длительность выполнения ЧКВ, кровопотеря, длительность пребывания в стационаре) три группы были хорошо сбалансированы и не имели статистически значимых различий.

В течение 12 нед после процедуры ЧКВ у пациентов тщательно мониторировали биомаркеры повреждения миокарда (миокардиальной фракции креатинкиназы – СК-МВ), уровни натрийуретического пептида (pro-BNP), С-реактивного белка (СРБ) и другие показатели. Общий период наблюдения составил 1 год, что обеспечивалось поддержанием телефонной связи с пациентами. Всем пациентам до выполнения ЧКВ, через день после процедуры и повторно в ходе наблюдения выполняли эхокардиографию с определением конечно-систолического (КСД) и конечно-диастолического диаметров (КДД) левого желудочка (ЛЖ) и его фракции выброса (ФВ).

## Результаты

**Сравнение биохимических маркеров.** После ЧКВ наблюдалось снижение уровней СК-МВ, pro-BNP, СРБ во всех трех группах, однако различия в группе высокодозовой терапии аторвастатином были наибольшими и статистически достоверными (табл. 1).

**Сравнение данных эхокардиографии.** После ЧКВ во всех трех группах отмечалось достоверное уменьшение КДД и КСД ЛЖ по сравнению с исходными показателями, однако различия между группами были не достоверными. Средняя ФВ ЛЖ достоверно увеличилась после процедуры

## Обсуждение и выводы

Несмотря на десятилетия совершенствования методики выполнения ЧКВ, феномен «no-reflow» после процедуры встречается с частотой до 40% (A. Uitterdijk et al., 2015), ассоциируется со сниженным качеством жизни пациентов и неблагоприятным прогнозом (C. Stumpf et al., 2009; Y. Shen et al., 2010; S.J. Ahn et al., 2015). Эффективные подходы к лечению невосстановленного кровотока не разработаны. Применение с этой целью аденоцина, нитропруссида натрия и других вазодилататоров во время ЧКВ имеет низкий класс показаний Пв в рекомендациях по реваскуляризации миокарда. Активно изучаются стратегии профилактики «no-reflow», одной из которых является предоперационный прием статинов. Предполагается существование взаимосвязи между высоким уровнем липопротеинов плазмы крови, состоянием гиперкоагуляции и феноменом «no-reflow», возникающим в результате тромбоза и эмболизации микроциркуляторного русла миокарда. В предыдущем исследовании было показано, что применение нагрузочной дозы аторвастатина перед выполнением ургентного ЧКВ облегчает заживление миокарда, улучшает прогноз и сокращает число случаев невосстановленного кровотока (M. Clearfield, 2010). Считается, что высокая доза аторвастатина ингибирует образование липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), существенно снижает сывороточный уровень холестерина и таким образом улучшает микроциркуляцию и предотвращает формирование тромбов (H. Zhou et al., 2014; A. Uitterdijk et al., 2015; S.J. Ahn et al., 2015). Кроме того, в экспериментальных исследованиях получены данные о том, что аторвастатин эффективно подавляет секрецию интерлейкина-6 (IL-6), стимулирует секрецию противовоспалительного цитокина IL-10 и уменьшает соотношение TNF- $\alpha$ /IL-10 у животных после ИМ. Смещение баланса перечисленных цитокинов под действием аторвастатина достоверно улучшает долгосрочные процессы ремоделирования желудочков сердца и повышает ФВ ЛЖ после ЧКВ (C. Stumpf et al., 2009; Y. Shen et al., 2010; X.J. Zhao et al., 2014).

В настоящем исследовании отсутствие восстановления кровотока по критериям TIMI ≤2 и MBG ≤1 отмечалось достоверно реже в группе пациентов, которые перед ЧКВ получали дозу аторвастатина 40 мг. Различия по этим показателям были статистически достоверными по сравнению с контрольной группой и группой традиционного дозирования аторвастатина (20 мг). Важно также, что частота сердечно-сосудистых событий после процедуры в группе высокодозовой терапии аторвастатином была достоверно меньшей, чем в группах сравнения. По мнению авторов исследования, это можно объяснить улучшением липидного профиля и редукцией ЛПОНП, что эффективно предотвращает тромбоз микроциркуляторного русла после ИМ с элевацией сегмента ST.

Эхокардиографические показатели у некоторых пациентов сразу после процедуры ЧКВ практически не изменились или даже ухудшились. Это можно объяснить тем, что ремоделирование сердца после острого коронарного синдрома является длительным процессом, и, хотя реканализация инфаркт-обусловившей артерии уменьшает последствия ишемии и гипоксии, позволяя восстановиться функции миокарда, улучшения морфологии желудочков могут некоторое время не определяться. В полном соответствии с этой точкой зрения на протяжении года после ЧКВ в группе высокодозовой терапии аторвастатином регистрировалось меньше рестенозов, смертей, повторных нефатальных ИМ и других неблагоприятных событий, что отражает достоверное улучшение долгосрочных исходов.

Авторы исследования сделали вывод, что назначение высокой дозы аторвастатина (40 мг) пациентам с ИМ с элевацией сегмента ST за день до выполнения ЧКВ может достоверно уменьшить вероятность невосстановления кровотока после реканализации инфаркт-обусловившей артерии, снизить частоту послеоперационных неблагоприятных событий и значительно улучшить долгосрочный прогноз.

Источник: Experimental and Therapeutic Medicine, 2017; 13: 97-102.

Подготовил Дмитрий Молчанов

Статья напечатана в сокращении.

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

**А.Е. Березин, д. мед. н., професор, Многопрофільна больница «ВитаЦентр», г. Запорожье;**  
**Запорожский государственный медицинский университет**



**А.Е. Березин**

# Прагматический подход к выбору антиангинальных лекарственных средств у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

**Ишемическая болезнь сердца (ИБС) рассматривается как важнейшая причина кардиоваскулярной смертности и летальности, оказывающая непосредственное влияние на состояние здоровья населения различных стран мира [1]. Существующие в настоящее время лечебные стратегии, основанные на различных методах открытия коронарных артерий, включая гибридные процедуры (аортокоронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство и стентирование), и медикаментозном лечении, демонстрируют близкую клиническую и прогностическую эффективность у стабильных пациентов [2, 3]. В этом контексте выбор наиболее оптимальной стратегии лечения пациентов со стабильной ИБС с учетом различных коморбидных состояний представляет чрезвычайно важную задачу терапии данного заболевания [4-6].**

**Таблица 1. Современные стратегии улучшения выживаемости и улучшения клинических исходов у пациентов со стабильной ИБС**

Лекарственные средства	Группы пациентов с ИБС	Уровень доказательности	
		Улучшение прогноза	Устранение симптомов
ИАПФ	Пациенты с ХСН	A/B	-
	Пациенты с постинфарктным кардиосклерозом, АГ, СД	B/A	-
Статины (в индивидуально подобранных максимально переносимых дозах)	Все пациенты	A/B	-
Эзетимиб в сочетании с низкими дозами статина или другая альтернативная гиполипидемическая стратегия	Все пациенты	B/C	-
Низкие дозы АСК (50-150 мг/сут)	Все пациенты	A/B	-
Клопидогрель в дозе 75 мг/сут	Все пациенты, которые не переносят АСК	A/B	-
БАБ	ХСН со сниженной ФВ ЛЖ	A/A	-
	ХСН у пациента после ИМ	A/A	-
	Без ИМ в анамнезе	B/A	-
Ивабрадин	Все пациенты	-	B/C
Никорандил	Все пациенты	-	B/C
БКК	Все пациенты	-	A/B
Комбинация никорандила и пролонгированного нитрата	Все пациенты	-	B/C
Пролонгированные нитраты	Все пациенты	-	B
Ранолазин	Все пациенты	-	-

Примечания. ИАПФ – ингибиторы аngiotenzinпревращающего фермента; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; АСК – ацетилсалициловая кислота.

**Таблица 2. Прагматический подход к выбору антиангинальной стратегии лечения у пациента с ИБС**

Клиническая ситуация	Возможные антиангинальные средства и их комбинации
ИнтOLERантность пациента на первом этапе лечения	Ивабрадин, пролонгированные нитраты, никорандил, ранолазин, триметазидин
ХСН	БАБ, ивабрадин, пролонгированные нитраты
СД	БАБ с вазодилатирующим эффектом, БКК, ивабрадин, ранолазин
Исходная ЧСС <60 уд/мин, синусовый ритм на ЭКГ	ДГП-БКК, пролонгированные нитраты, никорандил, ранолазин, триметазидин
Исходная ЧСС >60 уд/мин, синусовый ритм на ЭКГ	БАБ, не-ДГП-БКК, ивабрадин, пролонгированные нитраты, никорандил, ранолазин, триметазидин
Тенденция к системной гипотензии или систолическое АД <120 мм рт. ст.	Ивабрадин, ранолазин, триметазидин
ФП, вентрикулярная ЧСС в покое >80 уд/мин	БАБ, ДГП-БКК, ранолазин
Нарушения АВ-проводимости	Ивабрадин, пролонгированные нитраты, ДГП-БКК, ранолазин, триметазидин

Примечания. ДГП-БКК – дигидропиридиновые БКК; ФП – фибрилляция предсердий; АВ – атриовентрикулярная.

Действующие клинические рекомендации Европейского общества кардиологов, Американской медицинской ассоциации / Американской коллегии кардиологов одобряют ранний скрининг пациентов с установленной стабильной ИБС для выполнения плановых реваскуляризационных стратегий в случае, когда такой подход приносит явную прогностическую выгоду (у пациентов очень высокого кардиоваскулярного риска, невозможность назначения оптимальной антиангинальной терапии при наличии некоторых коморбидных состояний, включая сахарный диабет, хроническое обструктивное заболевание легких, бронхиальную астму, сердечную недостаточность, устойчивые вентрикулярные нарушения ритма и риск внезапной сердечной смерти >3% в год). Таким образом, тактика лечения пациентов со стабильной ИБС предполагает предварительную оценку величины риска наступления смертельного исхода / инфаркта миокарда (ИМ) с последующим выбором тактики медикаментозного или хирургического лечения, в структуре которой оптимальная антиангинальная терапия занимает основное место. Тем не менее выбор антиангинальных лекарственных средств или комбинаций на их основе не всегда прост и часто основывается на субъективном мнении врача. Настоящий обзор посвящен обсуждению подходов к инициализации антиангинальной терапии у пациентов со стабильной ИБС низкого и умеренного риска (<3% в год).

## Оптимальная антиангинальная терапия

Антиангинальные лекарственные средства рассматриваются как важнейшая составляющая терапии ИБС в целом, направленная на улучшение качества жизни посредством снижения частоты / тяжести ангинозных эпизодов и улучшения прогноза заболевания [7-9]. В настоящее время медикаментозное лечение стабильной ИБС следует начинать с назначения бетаадреноблокаторов (БАБ) или блокаторов кальциевых каналов (БКК). Эта рекомендация также касается асимптомных пациентов с ИБС и большой зоной ишемии миокарда (>10%) по данным визуализационных процедур (эхокардиография, вентрикулография, позитронная эмиссионная томография). При этом в качестве препаратов второго ряда рекомендовано использовать

пролонгированные нитраты, никорандил, ивабрадин или ранолазин, выбор которых может основываться на их профиле безопасности, уровне исходного артериального давления (АД), частоте сердечных сокращений (ЧСС), сопутствующих изменениях на электрокардиограмме (ЭКГ) [10, 11]. При наличии коморбидных состояний у ряда пациентов с ИБС препараты второго ряда возможно использовать для инициализации медикаментозной терапии вместо препаратов первого ряда.

Вместе с тем отсутствие стандартизированного протокола оценки клинической эффективности этих препаратов не приводит к ясности в понимании уровня доказательств их использования у пациентов со стабильной ИБС [12, 13]. Действительно, принимая во внимание такие критерии эффективности антиангинальной терапии, как кардиоваскулярная смертность, общая смертность, частота новых случаев ИМ, потребность в повторных реваскуляризациях и ургентных госпитализациях, продолжительность работы на велоэргометре/тредмиле до появления первых эпизодов лимитирующей стенокардии, большинство лекарственных средств из групп БАБ, пролонгированных нитратов, БКК, а также активатор калиевых каналов никорандил и блокатор I<sub>f</sub>-каналов ивабрадин показывают достаточно близкую эффективность [14-16].

В то же время БАБ способны существенным образом улучшить клинические исходы и снизить смертность у пациентов со стабильной ИБС в сочетании с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [17]. Напротив, для пациентов с ИБС и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ подобный эффект БАБ не доказан [18].

Более того, отсутствие благоприятного влияния этого класса антиангинальных средств в отношении выживаемости у пациентов со стабильной ИБС не в полной мере соотносится с ранее перенесенным острым коронарным синдромом, а также не коррелирует с видом реваскуляризационной стратегии [19-21]. Близкие данные получены для БКК, пролонгированных нитратов и ивабрадина (табл. 1).

Большинство исследователей согласны с тем, что двойная комбинация любых антиангинальных лекарственных средств, скорее всего, будет так же эффективна, как и тройная комбинация. В этой связи действующие клинические рекомендации предполагают на втором этапе терапии использование препаратов с преимущественно антиишемическим эффектом, непосредственно не связанным с первичным гемодинамическим ответом.

**Нові антиангінальні  
и антишеміческі  
лекарственні средства**

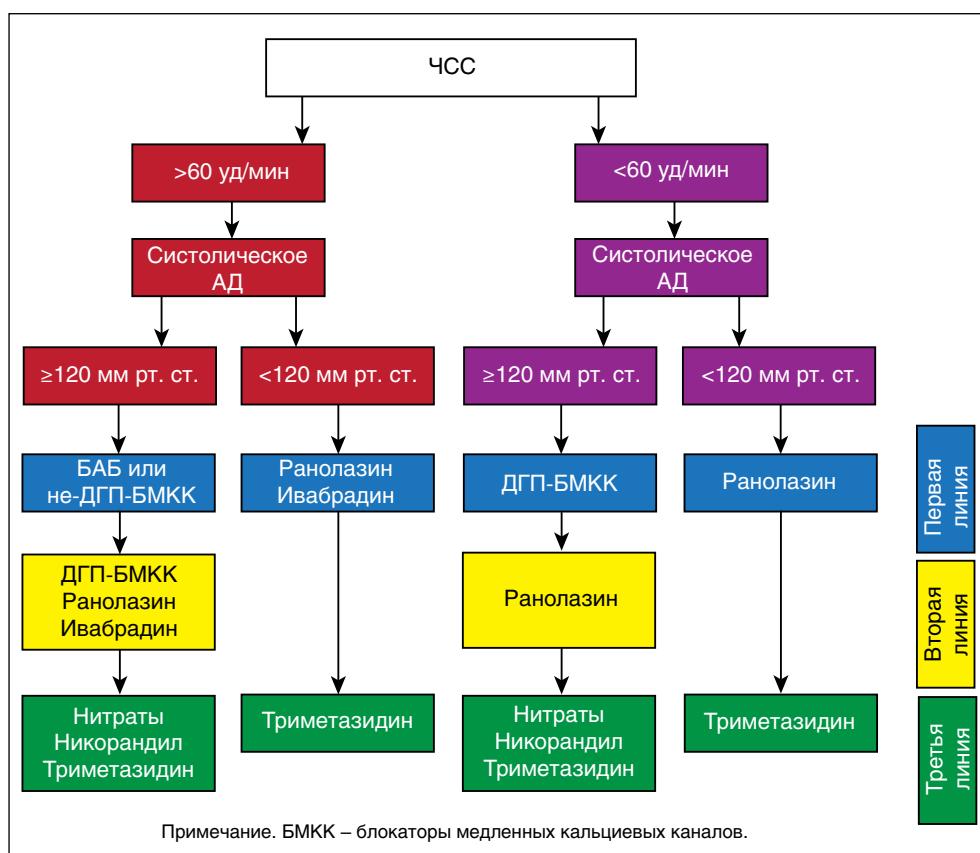
На цьому фоні зростає інтерес до метаболіческим лекарственным средствам (треметазидин, ранолазин), які лишені системної гемодинаміческої активності та не оказують

существенного влияния на внутрисердечную гемодинамику непосредственно. Вместе с тем некоторый позитивный гемодинамический ответ при назначении этих препаратов может быть зарегистрирован как результат улучшения энергетического обеспечения преимущественно процессов

**Таблиця 3. Показання і протипоказання к вибору антиангінальних лекарственных средств у пацієнтів со стабільною ІБС**

Антиангінальні лекарственні средства	Предпочтительні клініческі ситуації у пацієнтів со стабільною ІБС	Традиційні протипоказання	Нежелательні побочні ефекти
БАБ	• Исходная ЧСС >70 уд/мин • ФП с вентрикулярной ЧСС >100 уд/мин • ХСН	• Брадикардия • Гипотензия • СССУ • ХОЗЛ • Бронхиальная астма • СД • Нарушения АВ-проводимости	• Нарушения АВ-проводимости • Брадикардия • Гипотензия • Головокружения • Потливость • Снижение либидо
Не-ДГП-БМК	• Тахикардия • АГ • ФП	• Гипотензия • Брадикардия • СССУ • ХСН • Нарушения АВ-проводимости • Тяжелый стеноз аортального клапана	• Отеки • Нарушения АВ-проводимости • Брадикардия • Запоры • Задержка мочеиспускания
ДГП-БМК	• АГ	• Гипотензия • Тяжелый стеноз аортального клапана	• Отеки • Нарушения АВ-проводимости • Головная боль
Ивабрадин	• Тахикардия • Синусовый ритм на ЭКГ • ХСН • Тенденция к гипотензии	• ФП • Тяжелые заболевания печени и почек	• Нарушения цветовосприятия • Брадикардия • Задержка мочеиспускания
Ранолазин	• Тенденция к брадикардии и гипотензии • ФП • СД	• Тяжелые заболевания печени и почек	• Удлинение интервала QT на ЭКГ
Пролонгированные нітрати	• АГ • Перистенція ішеміческих змін на ЕКГ	• Тяжелые заболевания печени и почек • Гипотензия • ТИА/інсульт	• Гипотензия • Головная боль • Кожный зуд
Треметазидин	• Тенденция к брадикардии и гипотензии	• Болезнь/синдром Паркінсона • Тяжелые заболевания печени и почек	• Запоры • Диспепсия
Нікоранділ	• Синусовый ритм на ЭКГ • Исходная ЧСС >60 уд/мин	• Тяжелые заболевания печени и почек • Гипотензия • Брадикардия	• Головная боль • Головокружение • Тошнота • Рвота

Примечания. СССУ – синдром слабости синусового узла; ХОЗЛ – хроническое обструктивное заболевание легких; ТИА – транзиторная ишемическая атака.


**Рис. Модифікована стратегія лікування стабільної ІБС**
**Література**

- Roger V.L. Cardiovascular diseases in populations: secular trends and contemporary challenges – Geoffrey Rose lecture, European Society of Cardiology meeting 2014 // Eur Heart J. 2015; 36 (32): 2142-6.
- Aronow W.S. Current treatment of hypertension in patients with coronary artery disease recommended by different guidelines // Expert Opin Pharmacother, 2016; 17 (2): 205-15.
- Berezin A. Stable Coronary Artery Disease Patients: Different Practice Patterns in Everyday Clinical Situations // EBioMedicine, 2015; 2: 1576. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.10.007.
- Березин А.Е. Клиническая липидология // Современная стратегия диагностики, профилактики и лечения гиперлипидемий. – К.: Морион, 2010. – 448 с.
- Piek J.J., Claessen B.E., Davies J.E., et al. Physiology-guided myocardial revascularisation in complex multivessel coronary artery disease: beyond the 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization // Open Heart. 2015; 2 (1): e000308.
- Krone R.J., Althouse A.D., Tamis-Holland J., et al. BARI 2D Study Group. Appropriate revascularization in stable angina: lessons from the BARI 2D trial // Can J Cardiol. 2014; 30 (12): 1595-601.
- Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J., et al.; ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons // Circulation, 2012; 126: e354-e471.
- Husted S.E., Ohman E.M. Pharmacological and emerging therapies in the treatment of chronic angina // Lancet, 2015; 386 (9994): 691-701.
- Kohl P., Windecker S., Alfonso F., et al.; Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery; European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) // Eur J Cardiothorac Surg. 2014; 46 (4): 517-92.
- Deedwania P.C. Management of Patients With Stable Angina and Type 2 Diabetes // Rev Cardiovasc Med. 2015; 16 (2): 105-13.
- Manolis A.J., Pouliomenos L.E., Ambrosio G., et al. Medical treatment of stable angina: a tailored therapeutic approach // Int J Cardiol. 2016; 220: 445-53.
- Mody P., Sidhu M.S., Brilakis E.S., et al. Antiangiinal Agents for the Management of Stable Ischemic Heart Disease: A Review // Cardiol Rev. 2016; 24 (4): 177-89.
- Wee Y., Burns K., Bett N. Medical management of chronic stable angina // Aust Prescr. 2015; 38 (4): 131-6.
- Ohman E.M. Clinical Practice. Chronic Stable Angina // N Engl J Med. 2016; 374 (12): 1167-76.
- Oliphant C.S., Owens R.E., Bolorunduro O.B., et al. Ivabradine: A Review of Labeled and Off-Label Uses // Am J Cardiovasc Drugs. 2016; 16 (5): 337-47.
- Thadani U. Management of Stable Angina – Current Guidelines: A Critical Appraisal // Cardiovasc Drugs Ther. 2016; 30 (4): 419-26.
- Ong P., Athanasiadis A., Sechtem U. Treatment of Angina Pectoris Associated with Coronary Microvascular Dysfunction // Cardiovasc Drugs Ther. 2016; 30 (4): 351-6.
- Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // Eur Heart J. 2013; 34 (38): 2949-3003.
- Березин А.Е. Біологіческі маркери кардіоваскулярних захворювань / Часть 1. Клініческое и прогностическое значение біологических маркеров в стратифікации пациентов с ішеміческою болезнью сердца. – Lambert Academic Publishing GmbH, Москва. 2014. – 368 с.
- Березин А.Е. Біологіческі маркери внезапної сердичної смерті / Часть 2. Клініческое и прогностическое значение біологических маркеров в стратифікации пациентов с риском фатальных аритмий. – Lambert Academic Publishing GmbH, Москва. 2015а. – 137 с.
- Березин А.Е. Біологіческі маркери кардіоваскулярних захворювань / Часть 3. Диагностическое и прогностическое значение біомаркеров в стратифікации пациентов с кардиометаболическим риском. – Lambert Academic Publishing GmbH, Москва. 2015б. – 307 с.
- Rosano G.M., Vitale C., Volterrani M. Pharmacological Management of Chronic Stable Angina: Focus on Ranolazine // Cardiovasc Drugs Ther. 2016; 30 (4): 393-8.
- Zerumsky K., McBride B.F. Ranolazine in the management of chronic stable angina // Am J Health Syst Pharm. 2006; 63 (23): 2331-8.

# СУМІЛАР

- Ефективний<sup>1</sup> контроль АД
- Менше побічних ефектів<sup>2</sup>
- Краща прихильність до лікування<sup>3</sup>



## Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу СУМІЛАР

**Склад:** діюча речовина: амлодипіну бесилат, раміприл (5 мг/5 мг; 10 мг/10 мг; 10 мг/5 мг; 5 мг/10 мг); допоміжні речовини: для детальної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування.

**Лікарська форма.** Капсули тверді.

**Фармакотерапевтична група.** Комбіновані препарати інгібіторів АПФ. Інгібтори АПФ в комбінації з антагоністами кальцію. Раміприл та амлодипін. Код ATХ C09B B07.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.** Лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, артеріальний тиск яких належним чином контролюється окремими препаратами, що призначаються одночасно у тій же дозі, що і в комбінації, але у вигляді окремих таблеток.

**Протипоказання.** Одночасне застосування препаратів, що містять аліскірен, у разі наявності у пацієнта діабету або помірної чи тяжкої ниркової недостатності (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

Ангіоневротичний набряк у анамнезі (спадковий, ідіопатичний або раніше перенесений ангіоневротичний набряк при прийомі АПФ-інгібіторів або антагоністів рецепторів ангіотензину II).

Екстракорпоральне лікування, яке призводить до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями. Значний білатеральний стеноз ниркових артерій або стеноз ниркових артерій єдиної функціонуючої нирки. Вагітність або планування вагітності. Гіпотензивний або гемодинамічно нестабільний стани. Тяжка гіпотензія. Шок (включаючи кардіогенний шок). Обструкція шляхів відтоку з лівого шлуночка (наприклад, аортальний стеноз тяжкого ступеня). Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда. Дитячий вік. Підвищена чутливість до амлодипіну, похідних дигідропіридіну, раміприлу або будь-яких інших інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворюючого ферменту), або будь-яких допоміжних речовин препарату.

**Способ застосування та дози.** Рекомендована добова доза становить одну капсулу. При необхідності коригування дози можна змінити дозу Сумілару або розглянути можливість індивідуального титрування компонентів препарату. Максимальна добова доза – одна капсула 10 мг/10 мг.

**Діти.** Сумілар протипоказано застосовувати дітям (віком до 18 років) у зв'язку з відсутністю даних про безпеку та ефективність.

**Побічні реакції.** Побічні реакції можуть бути як щодо раміприли і щодо амлодипіну. Для більш детальної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Категорія відпуску.** За рецептром.

Р.П. № UA/15319/01/01; UA/15320/01/01; UA/15318/01/01; UA/15319/01/02.

1. Інструкція для медичного застосування.

2. Giuseppe Mancia et al., Eur. Heart J. 34, 2159 (2013). Further advantage is that there are physiological and pharmacological synergies between different classes of agents, cause fewer side effects.

3. Краща прихильність до лікування, мається на увазі порівняння кількості таблеток для прийому на добу. (Раміприл та Амлодипін в одній таблетці або різні продукти).

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представнику заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 495 28 66, ua.pv@sandoz.com, www.sandoz.ua 4-01-СУМ-РЕЦ-0317. Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

# Фиксированная комбинация рамиприла и амлодипина: двойная защита органов-мишеней и высокая приверженность, доказанная в реальной практике

**Лечение пациентов с впервые выявленной неосложненной артериальной гипертензией (АГ) начинается, как правило, с монотерапии, однако анализ крупнейших мировых исследований показывает, что для достижения целевых цифр артериального давления (АД) около 75% пациентов рано или поздно нуждаются в комбинированной терапии двумя препаратами (М.Н. Долженко, 2016).**

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с АГ (ЕОК, 2013) указаны три основных аргумента в пользу выбора комбинированной терапии:

1. Комбинация двух антигипертензивных препаратов, относящихся к разным классам, снижает уровень АД в большей степени, чем повышение дозы одного препарата. Польза от стартовой комбинированной терапии – это лучший терапевтический ответ у большего количества пациентов.

2. Фармакологическая синергия между препаратами разных классов не только обуславливает более мощное гипотензивное действие, но и позволяет использовать меньшие дозы компонентов, что снижает частоту и выраженность побочных эффектов.

3. Множественные изменения монотерапии (повышение дозы, замена препаратов) могут вызвать у пациента разочарование и недоверие к врачу, в то время как комбинированная терапия повышает шансы на успех с первого назначения.

Вместе с тем хорошо известно, что чем больше препаратов назначает врач, тем хуже пациенты выполняют предписания. Эксперты Всемирной федерации сердца в предисловии к дорожной карте сердечно-сосудистой профилактики отмечают, что ее неэффективность примерно на 50% обусловлена низкой приверженностью пациентов к лечению. Большинство пациентов не соблюдает схемы лечения, которые сложнее, чем прием одного препарата 1 раз в сутки. А если препарат не один, комплаенс снижается в геометрической прогрессии.

**! Высокая распространенность АГ в популяции и низкая эффективность контроля АД являются основными факторами повышенного риска сердечно-сосудистых катастроф, которые лидируют в структуре причин смертности и инвалидности населения. Таким образом, повышение приверженности – это реальная возможность улучшить контроль АД, а значит, и контроль общего сердечно-сосудистого риска.**

В борьбе за приверженность широкое распространение получили двойные комбинации антигипертензивных препаратов с фиксированными дозировками в одной капсуле или таблетке. Преимущества фиксированных комбинаций над свободными убедительно доказаны в ряде исследований, которые показали, как возможность для пациента принимать одну таблетку вместо двух или трех положительно отражается на долгосрочных сердечно-сосудистых исходах и общей стоимости лечения (J.D. Belsey, 2012; D.E. Hilleman, 2014).

Одной из самых рациональных в соответствии с рекомендациями ЕОК является комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов (БКК). Терапия препаратами с разными механизмами действия наилучшим образом решает проблему воздействия на патогенез АГ и поражения органов-мишеней. БКК реализуют свой антигипертензивный эффект за счет блокады входления ионов кальция в клетку, а ингибиторы АПФ – за счет подавления ренин-ангиотензиновой системы (РАС). При этом в силу различных патогенетических механизмов развития АГ у отдельных пациентов сочетание разнонаправленных механизмов действия имеет выгодный эффект. Так, при АГ с низким уровнем ренина в плазме крови БКК может восполнить недостаточную эффективность ингибитора АПФ. Гипотензивный эффект БКК не ослабевает при совместном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами. В то же время ингибитор АПФ в данной комбинации удачно сглаживает классовые побочные эффекты вазодилатирующего БКК, такие как отеки голеней и альбуминурия.

**! Одной из самых популярных является фиксированная комбинация рамиприла с амлодипином. Оба компонента комбинации представляют собой хорошо изученные гипотензивные средства первой линии с высоким уровнем доказательной базы в отношении органопroteкции и влияния на прогноз.**

Рамиприл – мощный антагонист РАС с доказанными кардио- и нефропротективными эффектами. У пациентов с коморбидностью АГ и ишемической болезни сердца (ИБС), особенно постинфарктных больных, применение ингибитора АПФ препятствует патологическому ремоделированию камер сердца и повышает выживаемость, что доказано, в частности, для рамиприла в исследовании AIRE. А в крупном международном исследовании HOPE с участием 9297 пациентов высокого сердечно-сосудистого риска назначение рамиприла не только предотвращало возможные сердечно-сосудистые катастрофы и затраты, связанные с реваскуляризацией миокарда, но и увеличивало продолжительность жизни пациентов.

Основой нефропротекции у пациентов с АГ, особенно при наличии сопутствующего сахарного диабета, является назначение антагонистов РАС – ингибитора АПФ или блокатора рецепторов ангиотензина II (при плохой переносимости ингибитора АПФ). Рамиприл продемонстрировал свойство замедлять темпы снижения скорости клубочковой фильтрации и отдалить сроки развития почечной недостаточности у пациентов с диабетическим поражением почек в субисследовании MICRO-HOPE, а также при недиабетической нефропатии в исследовании REIN.

Амлодипин – представитель группы БКК дигидропиридинового ряда с эффектом снижения систолического АД, который длится до 24 ч после приема дозы. Нет необходимости корректировать дозу амлодипина при сочетании с бета-адреноблокаторами, например, при АГ и ИБС. Метаболическая нейтральность представляет дополнительные преимущества при лечении пациентов с сахарным диабетом и подагрой. Также следует отметить антиоксидантные свойства амлодипина и его способность уменьшать толщину артериального комплекса интима-медиа, что было показано в исследовании PREVENT еще до широкого внедрения в практику липодиссижающей терапии статинами.

Важность достижения целевых цифр АД у пациентов с сахарным диабетом не вызывает сомнений, но именно у этой категории пациентов ответ на гипотензивную терапию часто бывает недостаточным. В открытом проспективном обсервационном исследовании IV фазы RAMONA оценивали эффективность и безопасность фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина у пациентов с умеренной АГ, которые не достигли целевых значений на предыдущей терапии. Из 6423 участников исследования 1276 (19,9%) страдали сахарным диабетом 2 типа. Во время трех визитов (в первый день исследования, через 1 и 4 мес) пациенты получали фиксированную комбинацию с дозировками рамиприла и амлодипина 5/5, 5/10, 10/5 или 10/10 мг по усмотрению лечащих врачей. В результате целевой уровень АД был достигнут у 891 пациента с диабетом (69,8%), что считается высоким показателем эффективности у данной категории больных. Давление снизилось со среднего значения 157,5/91,3 до 130,9/79,6 мм рт. ст. Различные дозировки комбинации рамиприла с амлодипином хорошо переносились. Побочных эффектов, связанных с назначенным препаратом, не наблюдалось (G. Simonyi, 2016).

Самым важным преимуществом фиксированной комбинации является повышение приверженности

пациентов к выполнению врачебных назначений. Поскольку приверженность – категория многофакторная и выходящая за рамки жестких протоколов контролируемых рандомизированных исследований, особый интерес представляет изучение приверженности в реальной жизни, то есть в повседневной практике врачей и в показателях национальной системы здравоохранения.

Влияние фиксированной комбинации рамиприл + амлодипин на приверженность к терапии подробно изучалось в серии исследований венгерских авторов (G. Simonyi et al., 2014). Была проанализирована база данных национального фонда медицинского страхования на предмет использования пациентами с АГ рецептов на препараты рамиприла и амлодипина по отдельности или в фиксированной комбинации. По погашенным рецептам отмечали, продолжает ли пациент принимать назначенный препарат в течение года. За период исследования свободная комбинация препаратов была назначена 20 096 пациентам, а фиксированная – 10 449. Показатели удержания на препаратах в течение года составили 34 и 54% соответственно. Риск прекращения терапии был почти в 2 раза ниже, если пациентам назначали двойную комбинацию в одной таблетке (отношение рисков, OR 1,94; p<0,001).

Через два года авторы опубликовали результаты еще двух анализов страховой базы, в которых сравнивали показатели комплаенса при назначении трех популярных фиксированных комбинаций. Показатели удержания на терапии в течение года указывают на достоверное преимущество комбинации рамиприл + амлодипин: 54% по сравнению с 36% на комбинации лизиноприл + амлодипин (ОР 1,79) и 29% на комбинации рамиприла с гидрохлортиазидом (ОР 2,3).

Таким образом, на реальном материале национальной базы данных показано отчетливое преимущество терапии АГ фиксированной комбинацией рамиприла и амлодипина. Вероятность того, что пациент продолжит принимать эту комбинацию в течение первого года почти в 2 раза выше по сравнению с раздельным назначением препаратов или комбинацией лизиноприл + гидрохлортиазид, а также в 2,3 раза выше по сравнению с комбинацией рамиприл + гидрохлортиазид.

**! В Украине доступна фиксированная комбинация рамиприла и амлодипина в дозировках 5/5, 5/10, 10/5 или 10/10 мг, что облегчает индивидуальный подбор дозы для каждого пациента. Препарат показан для лечения АГ у пациентов, уровень АД которых хорошо контролируется отдельными препаратами рамиприла и амлодипина, назначенными одновременно в таких же дозировках, но в разных таблетках.**

Потребность перейти на фиксированную комбинацию может возникать при лечении пациентов, которые сами высказывают нежелание принимать много лекарств, или когда врач подозревает нарушения комплаенса, например, если пациент пожилого возраста проживает один или имеет когнитивные нарушения. Учитывая то что кардиологический пациент, как правило, принимает еще несколько препаратов разных групп (например, ацетилсалicyловую кислоту, клопидогрель, антиаритмические средства), оптимизация антигипертензивной терапии путем перехода на прием одной капсулы фиксированной комбинации 1 раз в сутки может сыграть существенную роль в укреплении доверия к врачу и сохранении приверженности. А это непосредственно отражается в улучшении контроля АД и снижении общего сердечно-сосудистого риска.

Подготовил Дмитрий Молчанов

# Желудочковые аритмии и внезапная кардиальная смерть у пациентов с сердечной недостаточностью: лечение и профилактика в свете последних европейских рекомендаций

**Обновленная версия рекомендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК) по профилактике внезапной кардиальной смерти (ВКС) и ведению пациентов с желудочковыми нарушениями ритма была опубликована в 2015 году. В рекомендациях много внимания уделено особенностям лечения эстрасистолии и эктопии у пациентов со структурной патологией сердца и дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [1]. В новые рекомендации ЕОК по диагностике и лечению сердечной недостаточности (СН) (2016) также включен раздел по лечению желудочковых аритмий у данной категории пациентов [2]. Кроме того, в 2015 году эксперты Европейской ассоциации сердечного ритма и Ассоциации сердечной недостаточности опубликовали консенсус по нарушениям ритма у пациентов с СН, который содержит важные дополнительные сведения об особенностях патогенеза, диагностики и лечения желудочковых аритмий на фоне СН [3].**

Согласно современному определению ВКС – это смерть, которая наступает в течение первых 1-6 ч после появления симптомов сердечного приступа. В целом на долю ВКС приходится около 50% всех кардиоваскулярных смертей. Каждый третий случай внезапной остановки кровообращения происходит вне медицинских учреждений, без свидетелей или во время сна, а вероятность успешной реанимации низкая из-за критического дефицита времени. В связи с этим в последние годы больше внимания уделялось исследованиям по первичной профилактике ВКС. Парадокс заключается в том, что примерно в половине случаев жертвами ВКС становятся пациенты без диагностированного сердечно-сосудистого заболевания. Поэтому для общей популяции, кроме контроля общепринятых факторов сердечно-сосудистого риска, не разработана специфическая стратегия профилактики ВКС. Между тем известно, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее последствия в виде структурных изменений сердца (ишемическая СН) являются причиной около 80% фатальных аритмий. На втором месте – гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатия, а другие заболевания сердца, такие как патология клапанов, воспалительные заболевания, первичные нарушения электрофизиологии, генетически детерминированные каналопатии, ответственны лишь за несколько процентов случаев ВКС в общей популяции [4]. В связи с этим в кардиологической и терапевтической практике пристального внимания специалистов заслуживают пациенты с ИБС и систолической дисфункцией ЛЖ, для которых меры профилактики ВКС имеют первоочередное значение.

Холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) выявляет экстрасистолию или эктопию практически у каждого пациента с хронической СН (ХСН). Каждая вторая смерть среди пациентов с ХСН – это ВКС, а ее основной причиной являются желудочковая тахиаритмия (ЖТ) или фибрилляция желудочков (ФЖ) как финальные события в цепи процессов структурного и электрического ремоделирования миокарда [5]. По данным эпидемиологических исследований, у пациентов с застойной СН и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ <35% риск ВКС в течение года составляет примерно 20%, а у пациентов, которые перенесли инфаркт миокарда (ИМ) и имеют низкую ФВ ЛЖ с пробежками ЖТ, – 33% в год [4]. Простой расчет показывает, что выживаемость таких пациентов в среднем составит 3 года, и это меньше, чем при многих формах рака.

## Первичная профилактика ВКС: факторы риска и роль базисной терапии СН

Согласно дефинициям, представленным в рекомендациях ЕОК (2015) [1], первичная профилактика ВКС – это терапия, направленная на предотвращение ВКС у пациентов с повышенным риском, однако без

жизнеугрожающих аритмий и остановки сердца с последующей реанимацией в анамнезе. К группе риска относятся в первую очередь пациенты с ИБС, у которых возникают эпизоды ЖТ, а также пациенты с систолической дисфункцией ЛЖ, независимо от выраженности симптомов СН. За последние два десятилетия проведено множество исследований, направленных на поиск маркеров риска ВКС у кардиологических пациентов. В качестве оценочных методов и индикаторов риска изучались программируемая стимуляция желудочков, поздние потенциалы, вариабельность и турбулентность сердечного ритма, чувствительность барорефлекса, дисперсия интервала QT и др. Однако их клиническое значение не подтвердилось, а единственным надежным предиктором ВКС является низкая ФВ ЛЖ ( $\leq 35\%$ ). Именно данный критерий сегодня применяется при оценке показаний к аппаратным методам профилактики ВКС и назначению медикаментозной антиаритмической терапии.

В рекомендациях ЕОК по лечению желудочковых аритмий и профилактике ВКС неоднократно подчеркивается первоочередная роль лечения основного заболевания, служащего субстратом аритмогенных изменений в миокарде. Известно, что препараты, которые применяются в комплексной терапии ИБС и СН, способны снижать риск развития аритмий и ВКС, несмотря на то что не являются антиаритмическими по своим основным механизмам действия. На сегодняшний день терапия  $\beta$ -адреноблокаторами (БАБ) признана ключевым компонентом лечения пациентов с ХСН, с убедительно доказанными эффектами снижения общей смертности на 35% и риска ВКС на 30-45%. Так, в классе БАБ доказано влияние на риск ВКС для пропранолола, бисопролола, карведилола, небиволола, метопролола (табл.).

В начале 1990-х годов два крупных исследования амиодарона у постинфарктных пациентов – EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) и CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial) не продемонстрировали улучшения выживаемости больных, хотя наблюдался отчетливый антиаритмический эффект терапии. Ретроспективный анализ результатов этих двух исследований (ECMA – EMIAT-CAMIAT Meta-Analysis, 2687 пациентов)

показал, что добавление амиодарона к терапии БАБ приводит к достоверному дополнительному снижению риска аритмической смерти в 2,2 раза, кардиальной смерти – в 1,8 раза, общей смертности – в 1,4 раза. Выраженность данных эффектов нарастала пропорционально частоте сердечных сокращений на момент начала терапии, что подтверждает (но не подтверждает) гипотезу о синергическом эффекте подавления симпатической активации при сочетании амиодарона и БАБ. Практический выводmetaанализа ECMA сформулирован так: присоединение амиодарона к БАБ не только безопасно, но и приносит дополнительную пользу, поэтому пациентам, у которых планируется терапия амиодароном, прием БАБ следует продолжать [6].

Симптомным пациентам с СН и сниженной ФВ дополнительно к БАБ настоятельно рекомендуется назначение блокаторов ренин-ангиотензиновой системы – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) при плохой переносимости ИАПФ для снижения рисков госпитализации по причине СН и смерти (высший класс рекомендации – I, уровень доказательств A). Если на фоне оптимальной терапии БАБ и ИАПФ (или БРА) симптомы сохраняются, рекомендуется дополнительно назначить антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМР) для снижения рисков госпитализации по причине СН и смерти (класс рекомендации I, уровень доказательств A).

Альдостерон рассматривается как один из важных нейрогуморальных факторов ремоделирования миокарда у постинфарктных больных и у больных ХСН. Избыточная секреция альдостерона, обусловленная гиперактивацией ренин-ангиотензиновой системы, способствует развитию нарушений реполяризации и функции ионных каналов мембранных кардиомиоцитов. При ИМ этот процесс развивается с первых суток и является важным пусковым механизмом желудочковых аритмий – самой частой причины ВКС.

АМР продемонстрировали влияние на общую смертность и ВКС у пациентов с СН в исследованиях RALES (спиронолактон) и EPHESUS (эплеренон). Особо следует отметить драматическое снижение частоты

ВКС на 59% уже в течение первых 30 дней лечения постинфарктных пациентов с использованием эплеренона по сравнению с группой плацебо в исследовании EPHESUS [7]. Эффект снижения частоты ВКС у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ подтвердил metaанализ 6 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ): частота ВКС была на 23% меньше в группах терапии эплереноном (относительный риск, OR 0,77; 95% доверительный интервал, ДИ 0,66-0,89; p=0,001) [8].

Согласно данным еще одного РКИ эплеренон эффективно предотвращает кардиоваскулярную смерть и госпитализации у пациентов с ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  и умеренными симптомами СН независимо от того, применялись ли аппаратные методы профилактики аритмической смерти (имплантированные кардиовертеры-дефибрилляторы – ИКД). Исследование остановили досрочно в связи с очевидным преимуществом терапии эплереноном – снижением частоты первичной конечной точки на 37% [9].

Помимо подбора оптимальной медикаментозной терапии СН следует исключить, а при необходимости провести коррекцию других факторов, способствующих развитию желудочковых аритмий, – электролитных расстройств, проаритмогенных эффектов сопутствующей терапии и др. У пациентов с ИБС следует оценить потребность и перспективы реваскуляризации миокарда.

Таким образом, подбор оптимальной базисной терапии для каждого пациента с систолической дисфункцией ЛЖ – это первый и обязательный шаг к снижению риска развития желудочковых нарушений ритма и ВКС.

## Роль аппаратных методов в профилактике ВКС у пациентов с дисфункцией ЛЖ

Более 30 лет для предотвращения внезапной аритмической смерти, вызванной ЖТ и ФЖ, применяются ИКД. Первые исследования эффективности ИКД проводились с участием пациентов, которые были успешно реанимированы после ФЖ или остановки сердца (вторичная профилактика ВКС). Позже была доказана польза от применения ИКД у пациентов с высоким риском ВКС в качестве первичной профилактики.

В настоящее время имплантация постоянного ИКД рекомендуется для снижения риска ВКС у пациентов с симптомной СН (II-III ФК по NYHA) и ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ , если их состояние не улучшается после как минимум 3 мес оптимальной медикаментозной терапии. ИКД рекомендуются для пациентов с СН как ишемической, так и неишемической этиологией (класс рекомендации I). После ИМ до момента имплантации ИКД должно пройти не менее 6 нед, поскольку в ранний постинфарктный период преимущества ИКД не доказаны.

Данные рекомендации обоснованы результатами двух крупных исследований по аппаратной профилактике ВКС у пациентов с СН и систолической дисфункцией ЛЖ. В исследовании SCD-HeFT применение ИКД ассоциировалось с 23% снижением риска смерти (ОР 0,77; 95% ДИ 0,62-0,96; p=0,007) и абсолютным снижением смертности на 7% за 5 лет. Частота ВКС в группе ИКД снизилась на 60%. Влияние терапии на смертность не различалось в подгруппах больных

**Таблица. Исследования БАБ, продемонстрировавшие снижение риска ВКС**

Препарат	Исследование, год публикации	Количество пациентов	Характеристика пациентов	Длительность наблюдения	Снижение частоты ВКС
Пропранолол	VNAT, 1993	3837	После ИМ	2,1 года	28%
Карведилол	CAPRICORN, 1999	2600	Дисфункция ЛЖ после ИМ	1,8 года	41%
Бисопролол	CIBIS-II, 1999	2647	СН (III-IV ФК по NYHA)	1,3 года	44%
Метопролол	MERIT-HF, 2000	3991	СН	2,4 года	41%
Небиволол	SENIORS, 2005	2135	СН	1,7 года	38%

Примечание. ФК – функциональный класс.

с ішеміческою і неишеміческою этиологією СН. В исследовании MADIT-II среди пациентов группы ИКД общая смертность снизилась на 31% по сравнению с консервативной стратегией (ОР 0,69; 95% ДИ 0,51-0,93; р=0,016).

Преимущества аппаратной стратегии при неишемической СН также были убедительно доказаны в исследовании DEFINITE: относительное снижение риска ВКС достигало 80% (ОР 0,20; 95% ДИ 0,06-0,71; р=0,006), хотя в отношении общей смертности наблюдалась статистически недостоверная тенденция.

На данный момент не проводились РКИ, в ходе которых ИКД продемонстрировали бы пользу у асимптомных пациентов (I ФК по NYHA) с систолической дисфункцией ЛЖ или у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ, поэтому у данных категорий больных использование аппаратных методов профилактики ВКС пока не рекомендуется. Кроме того, имплантация ИКД не показана больным с терминальной стадией СН (IV ФК по NYHA) и прогнозируемой продолжительностью жизни менее 1 года.

В развитых странах активно внедряется еще один аппаратный метод первичной профилактики ВКС – кардиоресинхронизирующая терапия (КРТ). Имплантация такого устройства рекомендуется для снижения риска смерти у пациентов с ФВ ЛЖ ≤35% и морфологией блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) на ЭКГ, если их состояние не улучшается после как минимум 3 мес оптимальной медикаментозной терапии. Также применение КРТ может быть рассмотрено у пациентов без БЛНПГ. И в том и в другом случае критерием является длительность комплекса QRS. Устройство для КРТ может сочетать в себе и функцию дефибриллятора (КРТ-Д).

Согласно рекомендациям ЕОК (2015) в качестве вторичной профилактики имплантация ИКД показана пациентам с документированной ФЖ, или гемодинамически непереносимой ЖТ при отсутствии обратимых причин, или в течение 48 ч после ИМ на фоне адекватной медикаментозной терапии.

В трех исследованиях – AVID, CIDS и CASH – была установлена эффективность ИКД в предотвращении ВКС у пациентов, которые перенесли остановку сердца или жизнеугрожающие желудочковые аритмии, в сравнении с медикаментозной терапией, преимущественно амиодароном. Метаанализ исследований подтвердил 50% снижение аритмической смертности (95% ДИ 0,37-0,67; р=0,0001) и 28% снижение общей смертности (95% ДИ 0,60-0,87; р=0,006) [10]. Дополнительный анализ результатов исследования AVID показал, что пользу от ИКД получают преимущественно пациенты с ФВ ЛЖ в пределах 20-34% [11].

В настоящее время ИКД считается золотым стандартом профилактики аритмической смерти. Однако данному методу присущи и серьезные ограничения. Недавнее исследование с участием более 3 тысяч пациентов продемонстрировало, что 12-летняя кумулятивная частота неоправданных дефибрилляторных разрядов достигает 20%, инфекционных осложнений – 6%, осложнений, связанных со смещением электродов, – 17% [12]. В идеале ИКД должен срабатывать как можно реже, а разряды, которые происходят в результате ошибок детекции ритма (не во время эпизодов ЖТ или ФЖ), не только создают дискомфорт пациенту, но и сокращают срок службы аккумуляторной батареи. В связи с этим в рекомендациях ЕОК акцентируется внимание на важной роли базисной медикаментозной терапии, независимо от наличия ИКД.

В исследовании OPTIC сравнивали три режима медикаментозной терапии в отношении частоты срабатываний ИКД: БАБ, сotalол и БАБ + амиодарон [13]. Амиодарон в сочетании с БАБ достоверно уменьшал частоту разрядов по сравнению с применением только БАБ (ОР 0,27; 95% ДИ 0,14-0,52; р<0,001) и сotalола (ОР 0,43; 95% ДИ 0,22-0,85; р=0,02).

Кроме того, согласно рекомендациям ЕОК антиаритмическая терапия амиодароном может быть назначена для вторичной

профилактики ВКС, если аппаратный метод контроля ритма недоступен или невозможен в связи с конкурирующими медицинскими причинами (класс рекомендации IIb, уровень доказательств С). В связи с недостаточным использованием устройств ИКД и КРТ-Д в Украине данная рекомендация ЕОК имеет большое значение.

### ЖТ и экстрасистолия у пациентов с дисфункцией ЛЖ

Экстрасистолы и пробежки нестойкой ЖТ (НЖТ) – частое явление у пациентов с дисфункцией ЛЖ, независимо от наличия симптомов СН. Они могут быть как последствием, так и причиной дисфункции ЛЖ. Регистрация более 10 экстрасистол в час или пробежек НЖТ у пациента со структурным заболеванием сердца указывает на повышенный риск ВКС.

Пациентам с дисфункцией ЛЖ и частыми симптомными экстрасистолами или НЖТ европейские эксперты рекомендуют назначать амиодарон как единственный антиаритмический препарат, достаточно безопасный при структурной патологии сердца.

Метаанализ 13 РКИ, в ходе которых 6553 пациента, перенесших ИМ или страдающих застойной СН, получали терапию амиодароном, подтвердил значимое уменьшение общей смертности на 13%, преимущественно за счет снижения частоты ВКС и аритмической смерти на 29% [14].

Кроме того, терапия амиодароном или катетерная абляция рекомендуются пациентам, которые испытывают повторные разряды ИКД в связи со стойкой ЖТ. Назначение амиодарона или катетерную абляцию следует рассматривать после первого эпизода стойкой ЖТ у пациентов с ИКД.

Рекомендуется рассмотреть возможность выполнения катетерной абляции аритмогенного очага, особенно если нарушение функции ЛЖ обусловлено аритмией («кардиомиопатия, индуцированная тахикардией»). Высокая нагрузка экстрасистолами (>24% суточной ЭКГ) и короткие интервалы между экстрасистолами (<300 мс) у пациентов с дисфункцией ЛЖ указывают на кардиомиопатию, индуцированную экстрасистолией. У таких пациентов успешно выполненная катетерная абляция способна полностью подавить экстрасистолию и восстановить функцию ЛЖ.

В разделе по лечению пациентов с дисфункцией ЛЖ и стойкой рецидивирующей мономорфной ЖТ европейские эксперты акцентируют внимание на двух моментах: необходимости оптимизации терапии СН в соответствии с действующими рекомендациями и назначении амиодарона в целях профилактики эпизодов ЖТ, независимо от того, был пациенту имплантирован ИКД или нет.

Пациентам со стойкой ЖТ и эхокардиографически подтвержденной дисфункцией ЛЖ, независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений СН, следует получать оптимальную медикаментозную терапию согласно рекомендациям ЕОК по лечению СН (2016), включая БАБ, ИАПФ (или БРА) и АМР.

Медикаментозная терапия при стойкой ЖТ должна быть направлена на максимальное подавление симпатической регуляции. В исследовании MADIT-II пациенты с ИКД, принимавшие максимальные дозы БАБ, испытывали достоверно меньше (на 52%) повторных эпизодов ЖТ или ФЖ, вызывавших дефибрилляторные разряды устройства, по сравнению с пациентами, которые не получали БАБ в комплексной терапии.

В новых рекомендациях ЕОК по диагностике и лечению СН (2016), а именно в разделе по лечению желудочковых аритмий у пациентов с СН, эксперты обращают внимание на необходимость выявления и коррекции потенциальных провоцирующих и усугубляющих факторов, которые могут вызывать и поддерживать аритмию, таких как низкие уровни калия и магния, ишемия миокарда. Лечение БАБ, АМР и сакубитрил/валсартаном снижает риск ВКС и рекомендуется пациентам с СН, сниженной ФВ ЛЖ и желудочковыми аритмиями (так же, как и остальным пациентам с СН). При наличии показаний рекомендуется имплантация ИКД или КРТ-Д. У пациентов с ИКД, а также у тех, кому имплантация ИКД не показана или противопоказана, рекомендуется рассмотреть ряд дополнительных стратегий, направленных на уменьшение частоты повторных симптомных аритмий: коррекцию факторов риска и оптимизацию медикаментозной терапии СН, выполнение катетерной абляции или имплантацию устройства КРТ. Вместе с тем рутинное использование антиаритмических препаратов у всех пациентов с СН не рекомендуется из-за сомнительной пользы и безопасности.

На рисунке представлен общий алгоритм лечения экстрасистолии у пациентов с СН.

### Резюме рекомендаций по антиаритмической терапии у пациентов с СН и желудочковыми нарушениями ритма:

– БАБ и во вторую очередь амиодарон являются самыми эффективными средствами для предотвращения симптомной ЖТ у пациентов с СН.

– Антиаритмические препараты IA и IC классов, а также дронедарон противопоказаны пациентам с СН.

– Аппаратные методы профилактики ВКС следует рассмотреть у пациентов со стойкой желудочковой аритмии или значительно сниженной ФВ ЛЖ.

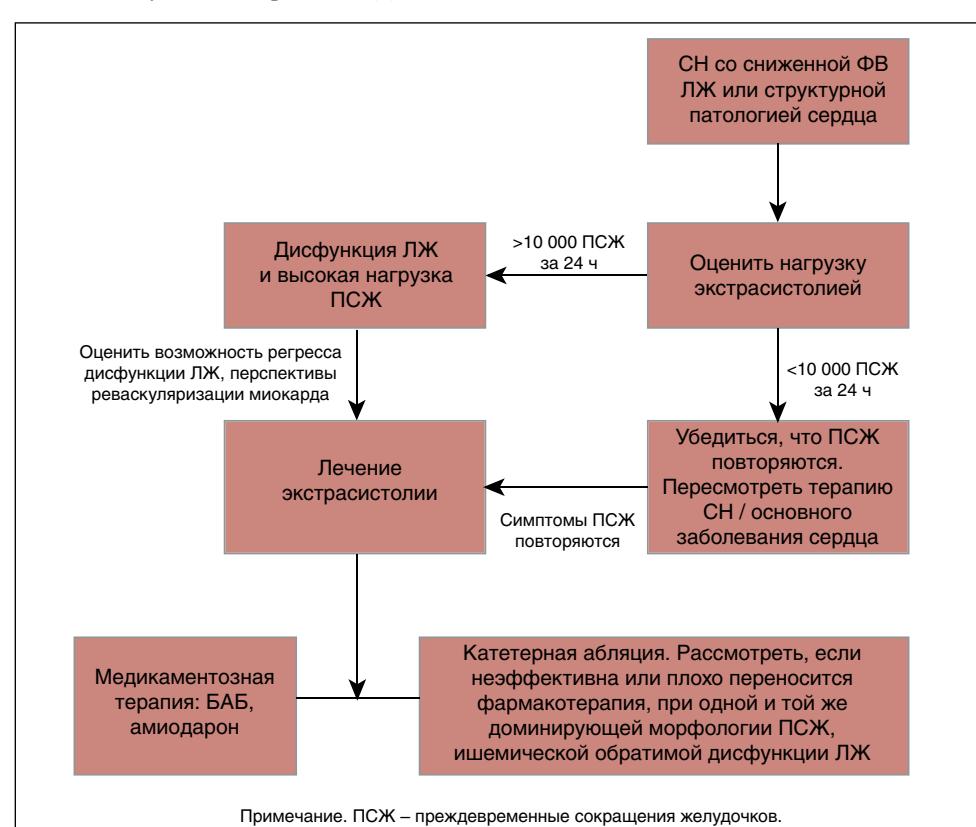


Рис. Алгоритм лечения экстрасистолии у пациентов с СН. Адаптировано по [3]

– Терапия амиодароном является обоснованным выбором у больных СН, получающих оптимальную базисную терапию и перенесших эпизод стойкой ЖТ, но не являющимися кандидатами на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора.

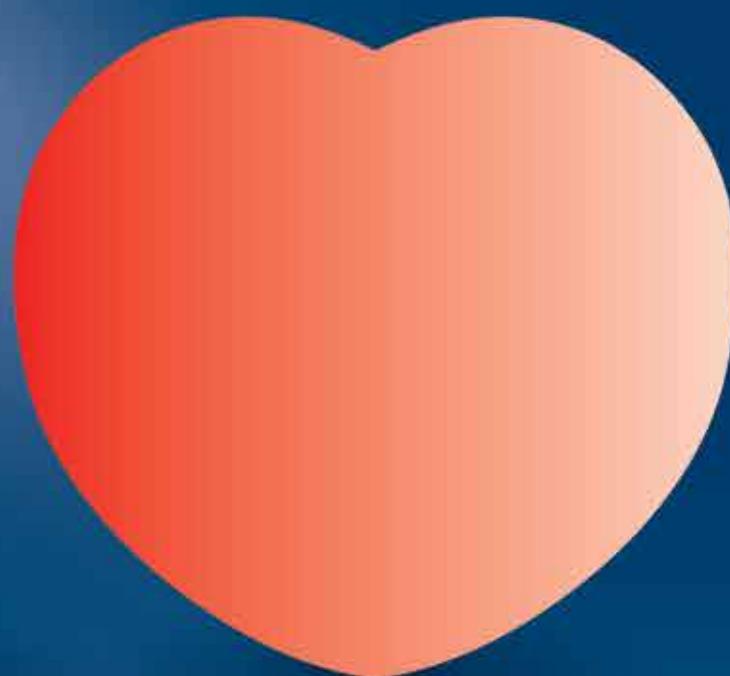
– У пациентов с ИКД и симптомными желудочковыми аритмиями или частыми дефибрилляторными разрядами, повторяющимися, несмотря на оптимальную терапию СН и пере-программирование устройства, амиодарон рекомендуется в качестве дополнительной терапии.

### Література

- Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggreve M., Camm J., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPc). Eur Heart J. 2015 Nov 1; 36 (41): 2793-867. doi: 10.1093/euroheartj/ehv316. Epub 2015 Aug 29.
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016 Jul 14; 37 (27): 2129-200. doi: 10.1093/euroheartj/ehw128. Epub 2016 May 20.
- Lip G.Y., Heinzl F.R., Gaita F., Juanatey J.R., Le Heuzey J.Y., Potpara T., et al. European Heart Rhythm Association / Heart Failure Association joint consensus document on arrhythmias in heart failure, endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. Eur J Heart Fail. 2015 Sep; 17 (9): 848-74. doi: 10.1002/ejhf.338. Epub 2015 Aug 21.
- Huikuri H.V., Castellanos A., Myerburg R.J. Medical Progress: Sudden Death Due to Cardiac Arrhythmias. N Engl J Med. 2001; 345 (20): 1473-1482.
- Sweeney M.O. Sudden death in heart failure associated with reduced left ventricular function: substrates, mechanisms, and evidence-based management, Part II. Pacing Clin Electrophysiol. 2001; 24: 1002-22.
- Boutitie F., Boissel J.P., Connolly S.J., et al. Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) databases. Circulation. 1999; 99 (17): 2268-75.
- Pitt B., Remme W., Zannad F., Neaton J., Martinez F., Roniker B., et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med. 2003; 348: 1309-21.
- Vapoje S.R., Bahia A., Hokanson J.E., Peterson P.N., Heidenreich P.A., Lindenfeld J., Allen L.A., Massoudi F.A. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists on the risk of sudden cardiac death in patients with left ventricular systolic dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials. Circ Heart Fail. 2013; 6: 166-173.
- Zannad F., McMurray J.J., Krum H., van Veldhuizen D.J., Swedberg K., Shi H., Vincent J., Pocock S.J., Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011; 364: 11-21.
- Connolly S.J., Hallstrom A.P., Cappato R., Schrot E.B., Kuck K.H., Zipes D.P., et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. Eur Heart J. 2000; 21: 2071-2078.
- The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. N Engl J Med. 1997; 337: 1576-1583.
- Vander Heijden A.C., Borleffs C.J., Buitenhuis M.S., Thijssen J., van Rees J.B., Cannegieter S.C., Schalij M.J., van Erven L. The clinical course of patients with implantable defibrillators: Extended experience on clinical outcome, device replacements, and device-related complications. Heart Rhythm. 2015; 12: 1169-1176.
- Connolly S.J., Dorian P., Roberts R.S., Gent M., Bainlin S., Fain E.S., et al. Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients (OPTIC) Investigators. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. JAMA 2006; 295: 165-171.
- Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Lancet. 1997 Nov 15; 350 (9089): 1417-24.

Подготовил Дмитрий Молчанов

Я



# КАРДИОМАГНИЛ

*Выбор,  
подсказанный сердцем*



- Первичная и вторичная профилактика тромбообразования<sup>1</sup>
- Дозировка соответствует рекомендациям ESC<sup>2</sup> и АНА<sup>3</sup>
- Производится в Германии<sup>4</sup>

Действующее вещество: кислота ацетилсалициловая. Лекарственная форма: табл., п/пленочной оболочкой, содержит 75 мг кислоты ацетилсалициловой. Фармакотерапевтическая группа: Антитромботические средства. Код ATX: B01A C06. Фармакологические свойства: Ацетилсалициловая кислота является анальгетическим, противовоспалительным, жаропонижающим и антиагрегантным средством. Показания: Острая и хроническая ишемическая болезнь сердца, профилактика повторного тромбообразования, первичная профилактика тромбозов, сердечно-сосудистых заболеваний, таких как острый коронарный синдром у пациентов в возрасте от 50 лет, у которых имеются факторы риска развития заболевания сердечно-сосудистой системы. Противопоказания: Гиперчувствительность к компонентам препарата, астма, вызванная применением салицилатов или НПВП в анамнезе, острые пептические язвы, геморрагический диатез, почечная, печеночная и сердечная недостаточность тяжелой степени, комбинация с метотрексатом. Побочные реакции: Желудочно-

кишечные нарушения: частые проявления и симптомы диспепсии, боль в эпигастральной области и абдоминальная боль. Вследствие антиагрегантного действия на тромбоциты ацетилсалициловая кислота может ассоциироваться с риском кровотечений, увеличением времени кровотечения. Реакции повышенной чувствительности включая астматическое состояние, кожные реакции легкой или средней степени, а также со стороны респираторного тракта, желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, включая такие симптомы, как крапивница, отек, зуд, ринит, запоженность носа, сердечно-дыхательная недостаточность и очень редко — тяжелые реакции, включая анафилактический шок. Категория отпуска: без рецепта — 30 таблеток, по рецепту — 100 таблеток. Р. с. МЗ Украины: УА/10141/01/01 от 15.01.2015 №11. Производитель: Тakeda ГмбХ, место производства Оранienбург. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализирован-

ных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в ООО «Тakeda Украина» по тел.: (044) 390 0909. 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кардиомагнил. 2. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J. 2013;34(38):2949–3003. 3. Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Older Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2013;128: 4. Регистрационное свидетельство на лекарственный препарат УА/10141/01/01 от 15.01.2015 № 11. АНА (American Heart Association) — Американская ассоциация сердца, ESC (European Society of Cardiology) — Европейское общество кардиологов. 000 «Тakeda Украина»: 03150, г. Киев, ул. Красноармейская, 55Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, [www.takeda.ua](http://www.takeda.ua)

# Субклініческий атеросклероз сонних артерій и сердечно-сосудистий ризик: время для переоцінки підходів к профілактиці сердечно-сосудистих захворювань?

**Атеросклероз сонних артерій асоціується з підвищеним сердечно-сосудистим (СС) ризиком, в частності являється однією з основних причин ішеміческих інсультів. Обнаружити бляшки и стенози помогает недорогой и весьма распространенный метод ультразвукового исследования (УЗИ) сосудов. Как относиться к этой находке у асимптомных лиц и как она влияет на принятие клинических решений? Ответ на этот и другие вопросы попытаемся найти в экспертных рекомендациях и последних публикациях, посвященных проблеме каротидного атеросклероза.**

Приоритет первичной профилактики как наиболее экономически обоснованного и рационального с точки зрения улучшения медико-социальных исходов подхода в медицине отражен в последних рекомендациях Европейского общества кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний – ССЗ (ЕОК, 2016). Если пациент по какому-либо поводу обращается к семейному врачу или кардиологу, то желательным действием врача является оценивание общего СС-риска, величина которого служит основанием для назначения медикаментозной первичной профилактики и мотивации пациента к изменению образа жизни. Для лиц без явных признаков ССЗ предусмотрена система SCORE, учитывающая такие популяционные факторы риска, как возраст, курение, уровень холестерина и артериального давления. Согласно рекомендациям ЕОК оценивать общий СС-риск по системе SCORE целесообразно в следующих случаях:

- если пациент сам об этом просит;
- если присутствует один или больше из таких факторов риска, как курение, избыточная масса тела, гиперлипидемия;
- в семейном анамнезе есть случаи преждевременного развития ССЗ у близких родственников;
- определяются симптомы, позволяющие заподозрить ССЗ.

Результатом работы со шкалой SCORE является 10-летний риск наступления любого первого фатального события – инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта, разрыва аневризмы аорты или других, связанных с атеросклерозом. Показателем очень высокого риска является результат  $\geq 10\%$ , высокого риска –  $\geq 5\%$  и  $< 10\%$ . Пациенты с диагностированными ССЗ (ишемическая болезнь сердца – ИБС, цереброваскулярная патология, заболевания периферических артерий) автоматически относятся к категории очень высокого риска развития неблагоприятных СС-событий в ближайшие годы и не нуждаются в оценке по SCORE. Эквивалентами ИБС и индикаторами очень высокого СС-риска являются сахарный диабет с поражением органов-мишеней и хроническая болезнь почек.

Шкала SCORE, безусловно, полезна при определении популяционного риска, но не позволяет в должной мере оценить риск развития заболевания у конкретного человека, что признают сами же эксперты ЕОК (S. Halvorsen, F. Andreotti, J.M. ten Berg et al., 2014). Для определения уровня индивидуального риска ССЗ целесообразно использовать дополнительные методы оценки субклинического атеросклероза, среди которых важное значение имеет УЗИ сонных артерий.

## Кому показано проведение УЗИ сонных артерий?

Ответ на этот вопрос включен в европейские и американские рекомендации по разным аспектам профилактики ССЗ. В соответствии с рекомендациями Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца по оценке СС-риска у асимптомных пациентов (2010) целесообразно проводить УЗИ сосудов у пациентов промежуточного риска развития ССЗ по оценочным шкалам (класс рекомендации IIa, уровень доказательств B).

В американских междисциплинарных рекомендациях по ведению пациентов с заболеваниями экстракраниальных и вертебральных артерий (T.G. Brott, J.L. Halperin, S. Abbasi et al., 2011) предписано выполнение УЗИ сонных артерий у пациентов без клинических проявлений атеросклероза, но с наличием двух и более факторов риска – артериальной гипертензии,

гиперлипидемии, курения, семейного анамнеза раннего развития ССЗ (класс рекомендации IIb, уровень доказательств C).

В соответствии с рекомендациями ЕОК по лечению артериальной гипертензии (2013) дуплексное сканирование сонных артерий показано всем пациентам с повышенным артериальным давлением в качестве дополнительного метода обследования для выявления поражения органов-мишеней.

В европейских рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике (ЕОК, 2016) применение визуализирующих методов диагностики субклинического атеросклероза рекомендуется у пациентов с пороговыми значениями расчетного СС-риска.

**! Таким образом, наличие любых факторов СС-риска или промежуточная оценка по шкале SCORE у асимптомного пациента являются достаточными поводами для выполнения УЗИ сонных артерий.**

## Ультразвуковые критерии атеросклероза сонных артерий и их вклад в определение сердечно-сосудистого риска

Исследования, посвященные ранней диагностике атеросклероза, в основном были сконцентрированы на ультразвуковом сканировании сонных артерий, поскольку этот метод является доступным и дает воспроизводимые результаты. Индикаторами СС-риска являются утолщение комплекса интима-медиа (КИМ), наличие атеросклеротических бляшек, особенности их структуры и величина перекрытия просвета артерии.

В рекомендациях ЕОК по СС-профилактике предусмотрен единый показатель нормальной толщины КИМ – 0,9 мм. Бляшка определяется как фокальное образование внутренней стенки артерии размерами  $\geq 0,5$  мм (или  $> 50\%$  просвета сосуда) или любое утолщение КИМ  $\geq 1,5$  мм. Характеристики бляшек включают их экзоплотность (экзоположительные или кальцифицированные), наличие изъязвлений на поверхности.

Причинно-следственная связь атеросклероза сонных артерий с развитием ИМ, инсультов и повышением СС-смертности убедительно доказана многочисленными исследованиями. Однако, несмотря на то что бляшки и увеличение толщины КИМ являются проявлениями одного и того же атеросклеротического заболевания, их значение как предикторов кардиальных и церебральных осложнений, по-видимому, различно и остается предметом научной дискуссии (Е.К. Бутина и соавт., 2016). Считается, что утолщение КИМ более типично для общей сонной артерии, чаще развивается при артериальной гипертензии и является предиктором инсульта,

тогда как бляшки встречаются в бифуркации и внутренней сонной артерии, и их наличие ассоциируется в большей степени с гиперлипидемией и развитием ИМ (S.H. Johnsen, E.B. Mathiesen, 2009; D.H. O'Leary et al., 2010).

В контексте связи субклинического атеросклероза сонных артерий с поражением других сосудистых бассейнов вызывают интерес результаты недавно опубликованной работы британских исследователей (R. Senior et al., 2017). На базе одного клинического центра, но на достаточно большой выборке пациентов с проспективным наблюдением, было показано, что результаты ультрасонографии сонных артерий, которая проводилась одновременно со стрессовой эхокардиографией (ЭхоКГ), существенно повышают точность прогнозирования СС-исходов у впервые обратившихся пациентов с подозрением на стабильную ИБС. Авторы особо подчеркивают, что УЗИ сосудов занимает дополнительно всего 3-4 мин, если проводится в одном кабинете совместно с ЭхоКГ. После обследования и назначения терапии 580 пациентов наблюдали около трех лет, регистрируя СС-события. Многовариантный регрессионный анализ показал, что обнаружение бляшек на УЗИ сонных артерий было таким же значимым предиктором неблагоприятных исходов (смерти, ИМ, потребности в коронарной реваскуляризации), как и оценка претестовой вероятности ИБС и результаты стресс-ЭхоКГ. У пациентов без бляшек в сонных артериях и с нормальными результатами стресс-ЭхоКГ частота больших кардиальных событий составила 0,9% в год, при наличии бляшек и нормальных результатов стресс-ЭхоКГ – 1,97% в год. У пациентов с подтвержденной ишемией миокарда без бляшек в сонных артериях ежегодная частота осложнений составила 4,3%, а при сочетании ЭхоКГ-признаков ишемии с каротидным атеросклерозом – 9,7%.

Что говорят на этот счет рекомендации? ЕОК в руководстве по лечению артериальной гипертензии (2013) указывает, что бляшки наряду с микроальбуминурией, увеличением скорости пульсовой волны и гипертрофией левого желудочка могут быть предикторами СС-смертности, независимо от стратификации риска по SCORE.

В европейских рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике (2016) также отмечено, что выявление бляшек путем сканирования каротидных артерий может привести к переоценке СС-риска (класс рекомендации IIb, уровень доказательств B). Более того, наличие бляшек в сонных артериях внесено в критерии очень высокого риска. Использовать же толщину КИМ как маркер СС-риска не рекомендуется.

**! Для повседневной практики важно то, что УЗИ сонных артерий в качестве неинвазивного и доступного метода оценки субклинического атеросклероза может дать дополнительную информацию для переоценки индивидуального СС-риска (рис. 1). Поскольку атеросклероз является системным процессом, обнаружение бляшек в сонных артериях следует расценивать как подтверждение наличия сформированного заболевания сосудов, что эквивалентно очень высокому риску, а это кардинально меняет тактику ведения пациентов.**

## Гемодинамически значимые стенозы и профилактика инсульта: приоритет хирургии?

Риск развития инсульта значительно повышается при перекрытии  $\geq 50\%$  просвета артерии (T. Wolff et al., 2007). Такие стенозы классифицируются как гемодинамически значимые и редко бывают асимптомными (рис. 2). В общей мужской популяции они встречаются с частотой от 0,2% в возрастной группе моложе 50 лет до 7,5% в возрасте до 80 лет. У женщин соответствующие показатели распространенности составляют от 0 до 5% (M. De Weerd et al., 2010). Каждый пятый ишемический инсульт

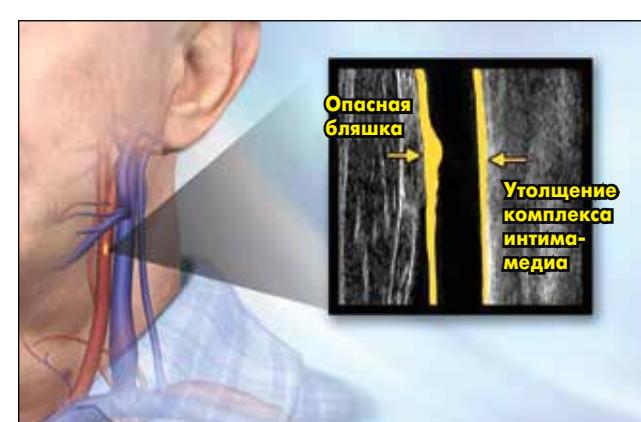


Рис. 1. Простое ультразвуковое сканирование сонных артерий может дать важную информацию для переоценки общего сердечно-сосудистого риска

Продолжение на стр. 42.

# Субклініческий атеросклероз сонних артерій и сердечно-сосудистий ризик: время для переоцінки підходів к профілактиці сердечно-сосудистих захворювань?

Продовження. Начало на стр. 41.

происходит в результате стенозирующего атеросклероза сонных артерий, как правило в зоне бифуркации (M. Paciaronia, J. Bogousslavsky, 2014). Годичный абсолютный риск развития инсульта при этом составляет 2%, коронарных ишемических событий – 7%, смертность от инсультов – 0,6%, а общая смертность – 4-7% (J.N. Redgrave и P.M. Rothwell, 2007).

Общепризнанным методом вторичной профилактики у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами сонных артерий является каротидная эндартеректомия, или заместительная пластика. Доказано, что при наличии инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) в анамнезе эндартеректомия снижает 5-летний абсолютный риск инсульта и смерти на 4,6% при стенозах сонных артерий 50-69% и на 16% у пациентов со стенозами 70-99% (H.J. Barnett et al., 1998).

Дискуссии всегда вызывала тактика ведения пациентов с асимптомными стенозами. Единственным критерием для выполнения операции в большинстве исследований служила величина стеноза, без учета морфологии бляшек и их дестабилизации, вызывающей тромбоз *in situ* или эмболизацию мозговых сосудов. После опубликования в 1995 г. результатов исследования ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study), которое показало незначительное преимущество эндартеректомии перед консервативной тактикой, в США наблюдалось повышение хирургической активности. Однако дальнейший анализ исходов показал, что более 94% эндартеректомий с целью профилактики инсульта у асимптомных лиц были выполнены необоснованно (R.D. Malgor et al., 2012). По данным исследования ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial) у пациентов, которые получали только оптимальную медикаментозную терапию (группа контроля по отношению к оперированным пациентам), риск развития инсульта в течение 5 лет составил 12%, а за 10 лет снизился до 7%. Впоследствии систематический обзор исследований с участием более 3 тыс. пациентов с асимптомным атеросклерозом сонных артерий подтвердил снижение частоты инсультов, связанное с улучшением медикаментозной терапии (A.L. Abbott et al., 2009). В проспективном когортном исследовании у такой же категории пациентов годичный риск развития инсульта составил всего 0,34% на фоне приема антиагрегантов, статинов и адекватного контроля артериального давления (L. Marquardt et al., 2010).

## Медикаментозная профілактика и роль антитромбоцитарної терапії

Независимо от того, проводилась реваскуляризация сонных артерий или нет, оптимальная стратегия первичной или вторичной профилактики СС-событий включает контроль всех выявленных факторов риска путем коррекции образа жизни и медикаментозной терапии. Согласно рекомендациям ЕОК по профилактике ССЗ (2016) пациенты категории очень высокого риска (к которым относятся лица с диагностированным субклиническим атеросклерозом сонных артерий) извлекают наибольшую пользу от медикаментозной терапии, которая включает назначение статинов и антиагрегантов.

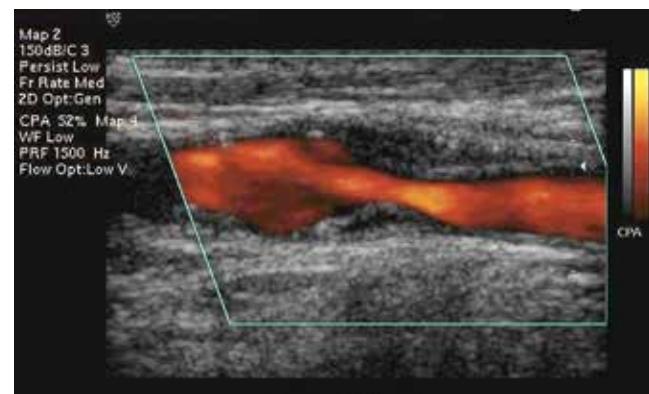


Рис. 2. Гемодинамически значимый стеноз внутренней сонной артерии по данным ультразвуковой допплерографии

Статины являются современным стандартом гиполипидемической терапии и при адекватном дозировании и хорошей переносимости способны замедлять и даже вызывать обратное развитие атеросклеротического процесса. В том числе, доказанной считается роль статинов в профилактике инсультов. ЕОК для профилактики инсульта рекомендует начинать лечение статинами у всех пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием.

Множественные исследования подтвердили, что терапия статинами вызывает регресс утолщения внутренней оболочки сонных артерий и ассоциируется с лучшим прогнозом. В исследовании HPS (Heart Protection Study) с участием более 20 тыс. пациентов с высоким СС-риском прием симвастатина в дозе 40 мг/сут приводил к достоверному сокращению потребности в оперативной эндартеректомии на 46%. В исследовании SPARCL потребность в реваскуляризации, в том числе сонных артерий, снизилась на 45% у пациентов с инсультами или ТИА в анамнезе, которые принимали аторвастатин в дозе 80 мг/сут. Положительное влияние статинов на течение атеросклероза и СС-исходы у пациентов с асимптомными бляшками в сонных артериях было показано в исследованиях ACAPS (Asymptomatic Carotid Artery Progression Study), CAIUS (The Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasoundstudy) и др.

Не вызывает сомнения, что контроль артериальной гипертензии уменьшает риск как первого, так и повторных инсультов. Целевые значения артериального давления <140/90 мм рт. ст. рекомендуются ЕОК в рамках стратегии первичной профилактики инсульта (класс рекомендации I, уровень доказательств А). Проведенные исследования с основными группами антигипертензивных препаратов показали, что некоторые из них, например блокаторы кальциевых каналов, могут самостоятельно оказывать положительное влияние на КИМ сонных артерий и замедлять течение атеросклероза (Е.К. Бутина и соавт., 2016).

Что касается антитромбоцитарной терапии, то ее роли в первичной и вторичной профилактике несколько различаются.

В рамках стратегий вторичной профилактики наиболее изученным антиагрегантом является ацетилсалциловая кислота (ACK). При этом наиболее эффективными являются низкие дозы ACK – 75-150 мг/сут. ACK рекомендуется экспертными ассоциациями Европы, США, Канады и Великобритании в качестве терапии первой линии для

вторичной профилактики у пациентов, которые перенесли ИМ, инсульт, ангиопластику и стентирование коронарных артерий. Кроме того, ACK является частью комбинированной антиагрегантной терапии в сочетании с клопидогрелем, прасугрелем и тикагрелором. При вторичной профилактике количество пациентов, которые благодаря приему ACK избегают повторных СС-катастроф, намного превышает количество пациентов, у которых возникают кровотечения как побочный эффект антиагрегантной терапии: соотношение польза/риска составляет 10:1 (S.L. Cea et al., 2013).

Метаанализ 16 исследований вторичной профилактики с участием около 17 тыс. пациентов показал, что на фоне приема ACK серьезные сосудистые события возникали с частотой 6,7% в год по сравнению с 8,2% в год в контрольных группах. Абсолютный риск развития всех инсультов составил 2,08 и 2,59% соответственно, коронарных событий – 4,3 и 5,3% (все различия достоверны). Прием ACK ассоциировался со снижением общей смертности на 10% (C. Baigent et al., 2009).

Важно отметить, что ACK в низких дозах является эффективной и безопасной, начиная с острой фазы ишемического инсульта (в первые 48 ч), предотвращая 4 повторных инсульта и 5 смертей на 1000 пациентов (Z.M. Chen и соавт. от имени коллективов исследователей CAST и IST, 2000). Последний метаанализ 12 исследований по применению ACK в качестве вторичной профилактики инсульта подтвердил снижение риска в первые 6 нед на 58% (P.M. Rothwell et al., 2016).

Оральные антикоагулянты не применяются во вторичной профилактике инсульта у пациентов с каротидным атеросклерозом без фибрилляции предсердий, так как они не продемонстрировали преимуществ перед антитромбоцитарной терапией (J.P. Mohr et al., 2001; P.H. Halkes, 2007).

Доказательства пользы антитромбоцитарной терапии в первичной профилактике ССЗ менее убедительные. ЕОК не рекомендует профилактический прием антиагрегантов пациентам без явных проявлений ИБС или цереброваскулярной патологии (перенесенный ишемический инсульт или ТИА). В то же время вопрос о том, какого вида профилактика ССЗ (первичная или вторичная) должна проводиться у пациентов с асимптомным церебральным атеросклерозом, остается дискуссионным.

**! Наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях может служить самостоятельным аргументом в пользу назначения статинов и ACK, поскольку, как уже отмечалось, это означает наличие уже сформированного заболевания сосудов и автоматически относит пациента к категории очень высокого риска.**

В 2014 г. рабочая группа ЕОК по тромбозам рекомендовала назначать ACK с целью первичной профилактики тем лицам, у которых 10-летний риск СС-событий по шкале SCORE превышает 20%, при условии отсутствия явных факторов риска развития кровотечений. Пациенты с 10-летним риском 10-20% относятся к «категории неопределенности» – решение, назначать или не назначать ACK, оставляется на усмотрение врача и пациента.

Рекомендации американских экспертов обществ менее консервативны. В последних рекомендациях Американской ассоциации сердца / Американской ассоциации инсульта по первичной профилактике инсульта (2014) предписано назначать ACK и статин для ежедневного приема пациентам с асимптомным каротидным стенозом (класс рекомендации I, уровень доказательств С).

## Выводы

- Наличие любых популяционных факторов СС-риска или промежуточная оценка по шкале SCORE у асимптомного пациента являются достаточными поводами для проведения УЗИ сонных артерий с целью исключения или подтверждения субклинического атеросклероза.

- Обнаружение бляшек в сонных артериях у асимптомного пациента подтверждает наличие сформированного сосудистого заболевания, что может служить основанием для назначения профилактических средств – статинов и антитромбоцитарных препаратов (в первую очередь ACK) в рамках стратегии профилактики СС-событий.

Подготовил Дмитрий Молчанов

Статья напечатана при содействии ООО «Такеда Украина».

UA/CVM/0517/0050

**Н.Т. Ватутин<sup>1,2</sup>, А.Н. Шевелек<sup>1,2</sup>, Е.В. Картамышева<sup>1</sup>, А.А. Тараторина<sup>2</sup>, Е.С. Гасенович<sup>1</sup>, Е.В. Ещенко<sup>1</sup>, Ю.П. Гриценко<sup>1</sup>, А.К. Ставинская<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького;

<sup>2</sup>ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины», г. Донецк

# Обзор рекомендаций Европейского общества кардиологов по ведению инфекционного эндокардита у пациентов с имплантированными внутрисердечными устройствами

**Большое количество новых публикаций, посвященных инфекционному эндокардиту (ИЭ), первое рандомизированное исследование по хирургическому лечению данного заболевания, новые возможности визуализации и некоторые расхождения с прошлыми руководствами стали причиной пересмотра рекомендаций Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ИЭ. В ноябре 2015 г. в European Heart Journal была опубликована обновленная версия данных рекомендаций. Как обычно при создании подобного рода рекомендаций, их авторы руководствовались доказательной методологией с использованием общепринятых классов рекомендаций и уровней доказательств.**

В новом документе большое внимание уделено инфекции сердца с вовлечением внутрисердечных имплантированных устройств – тяжелому заболеванию, ассоциированному с высокой смертностью. Возрастание темпов имплантации таких устройств, особенно у пациентов пожилого возраста с наличием сопутствующих заболеваний, создает предпосылки для быстрого распространения инфекции и увеличения частоты развития ИЭ у этих лиц.

В настоящее время выделяют ИЭ протезированного клапана (ЭПК), а также ИЭ с вовлечением имплантированных внутрисердечных электронных устройств.

## Инфекционный эндокардит протезированного клапана

ЭПК – это самая тяжелая форма эндокардита, которая встречается у 1-6% пациентов с клапанными протезами. На ЭПК приходится около 10-30% всех случаев ИЭ в одинаковом соотношении механических и биологических клапанов. ЭПК всегда ассоциируется с трудностями в постановке диагноза, определении оптимальной терапевтической стратегии и плохим прогнозом.

**Определение и патофизиология.** ЭПК считается ранним, если возник в течение первого года после операции, и поздним – если возник позже. Тем не менее это искусственное различие. Важными являются состояние больного в peri-операционном промежутке и вид возбудителя.

Патогенез ЭПК различается в зависимости от пути попадания инфекции и вида протезированного клапана. При периоперационном инфицировании в процесс обычно вовлекаются соединение между кольцом и межтрубным пространством, что часто приводит к абсцессу, псевдоаневризмам и свищам. При позднем ЭПК могут существовать дополнительные механизмы. Например, при позднем ИЭ биопротеза инфекция часто локализуется на створках, что осложняется появлением вегетаций, разрывом створок и их перфорацией.

Риск развития ЭПК во время имплантации этого клапана увеличивается с использованием ортотрахеальной интубации. Результатом ЭПК может являться новая регургитация, реже – обструкция клапанов вследствие крупных вегетаций.

**Диагноз.** Клиническая картина при ЭПК часто атипична, особенно в ранний послеоперационный период, когда могут наблюдаться лихорадка и воспалительные симптомы при отсутствии ИЭ. Однако стойкое повышение температуры должно вызывать подозрение. Как и при эндокардите нативного клапана (ЭНК), диагностика ЭПК базируется в основном на результатах эхокардиографии (ЭхоКГ) и посева крови. Трансэзофагеальная ЭхоКГ является обязательной при подозрении на ЭПК, хотя ее диагностическое значение ниже, чем при ИЭ естественного клапана. Весьма информативно сочетание позитронно-эмиссионной томографии с <sup>18</sup>F-Фтордезоксиглюкозой и компьютерной томографии (<sup>18</sup>F-ФДГ ПЭТ/КТ).

При ЭПК стафилококковые и грибковые инфекции встречаются чаще, а стрептококковые – реже, чем при ЭНК. Только при позднем ЭПК возбудители такие же, как и при ЭНК. Стафилококки и энтерококки являются наиболее распространенными микроорганизмами, вызывающими ЭПК во время имплантации клапана. Отмечается, что критерии Дьюка имеют меньшую чувствительность, чем при ЭНК.

**Прогноз и лечение.** При ЭПК уровень внутрибольничной смертности весьма высок и достигает 20-40%. К установленным факторам риска неблагоприятного исхода при этом эндокардите относят: пожилой возраст, сахарный диабет, внутрибольничные инфекции, стафилококковую или грибковую инфекции, ЭПК в анамнезе, инсульт и внутрисердечные абсцессы. Среди них самой неблагоприятной является стафилококковая инфекция. Такие больные нуждаются в более агрессивном комбинированном лечении, состоящем из антибактериальной терапии и ранней радикальной операции.

Антимикробное лечение при ЭПК такое же, как и при ЭНК, но должно быть более продолжительным (минимум 6 нед). Золотистый стафилококк требует более длительной (6 нед) схемы антибиотикотерапии (обычно в сочетании с аминогликозидами) и частого использования рифампицина. Хирургическая тактика предусматривает удаление инфицированного материала и дренирование абсцессов.

Одним из основных препятствий при медикаментозной эрадикации инфекции является бактериальная резистентность к антибиотику. Резистентные возбудители не являются устойчивыми, то есть они сохраняют восприимчивость к лекарственному ингибираванию роста, но могут избегать вызываемого приемом препаратов бактерицидного эффекта. Как и при ЭНК, отсчет времени лечения при ЭПК начинается с того дня, когда проявился эффект от препарата. Новый полный цикл лечения следует начинать при положительном анализе на культуру клапана, учитывая вид возбудителя и его чувствительность к антибиотику.

Хирургическое лечение при ЭПК имеет общие принципы с лечением ЭНК. Радикальная хирургическая обработка в этом случае означает удаление всех инфицированных инонодных материалов, в том числе и оригинальных протезов.

Хирургическое вмешательство рекомендовано пациентам с ЭПК высокого риска – с сердечной недостаточностью (СН), тяжелой дисфункцией протеза, абсцессом или постоянной лихорадкой. Экстренная операция показана только в случаях рефрактерной застойной СН, ведущей к отеку легких или шоку, как при ЭНК (табл. 1).

## Инфекционный эндокардит с вовлечением имплантированных внутрисердечных электронных устройств

Инфекции сердца с вовлечением внутрисердечных имплантированных электронных устройств – это тяжелое заболевание, связанное с высокой смертностью. Как уже указывалось, возрастание темпов имплантации этих устройств у пациентов пожилого возраста с наличием сопутствующих заболеваний создает предпосылки для более быстрого распространения инфекции и увеличения частоты возникновения ИЭ у этих больных.

**Классификация.** Следует различать локальную инфекцию устройства и ИЭ с вовлечением внутрисердечного устройства. Локальная инфекция устройства определяется как инфекция, ограничивающаяся карманом сердечного устройства. Клинически ее можно заподозрить при наличии местных признаков воспаления в кармане генератора, например эритемы, температуры, флюктуации, зияния раны, эрозии, болезненности или гнойного содержимого в дренаже. ИЭ с вовлечением внутрисердечного устройства определяется как инфекция, распространяющаяся на электроды, створки клапанов или эндокардиальную поверхность.

**Патофизиология.** Инфицирование кармана устройства может произойти в момент имплантации, во время последующих хирургических манипуляций или в случае, если генератор или подкожные электроды выходят через кожу. Кармнная инфекция может проходить вдоль внутрисосудистой части электрода, затрагивать внутрисердечную часть кардиостимулятора или имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора. Кроме того, карман или внутрисердечная часть электрода могут инфицироваться гематогенным путем. Септические легочные эмболии – очень частое осложнение данного заболевания.

Факторы риска развития инфекций после имплантации внутрисердечного электронного устройства включают в себя: наличие почечной недостаточности, использование кортикостероидов, застойную СН, образование гематомы, сахарный диабет и прием антикоагулянтов. Также большое влияние оказывают вид оперативного вмешательства, ревизии устройства, место вмешательства, использование предоперационной временной электрокардиостимуляции, неэффективная предоперационная антимикробная профилактика, лихорадка в течение 24 ч перед имплантацией и опыт хирурга.

**Микробиология.** В 60-80% случаев главной причиной заболевания являются стафилококки, особенно коагулазонегативные. *Corynebacterium spp.*, *Propionibacterium acnes*, грам-отрицательные бактерии и кандиды крайне редко выступают в роли возбудителя инфекции у пациентов с имплантированным внутрисердечным устройством.

Продолжение на стр. 44.

**Н.Т. Ватутин<sup>1,2</sup>, А.Н. Шевелек<sup>1,2</sup>, Е.В. Картамышева<sup>1</sup>, А.А. Тараторина<sup>2</sup>, Е.С. Гасендич<sup>1</sup>,**

**Е.В. Ещенко<sup>1</sup>, Ю.П. Гриценко<sup>1</sup>, А.К. Ставинская<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького;

<sup>2</sup>ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины», г. Донецк

# Обзор рекомендаций Европейского общества кардиологов по ведению инфекционного эндокардита у пациентов с имплантированными внутрисердечными устройствами

Продолжение. Начало на стр. 43.

**Диагностика.** В клинической картине чаще доминируют респираторные и ревматологические симптомы, а также местные признаки развития инфекции. ИЭ с вовлечением имплантированных внутрисердечных электронных устройств должен быть заподозрен у больного при наличии необъяснимой лихорадки. Как и при других формах ИЭ, ЭхоКГ и посев крови на гемокультуру являются золотым стандартом диагностики. В ряде случаев единственным проявлением инфекции может быть бактериемия золотистого стафилококка.

Некоторые прогностические факторы, такие как экссудативный перикардит, вентрикулярная дисфункция и уровень давления в легочных сосудах, предпочтительнее определять при помощи трансторакальной ЭхоКГ, чем трансэзофагеальной. В свою очередь, трансэзофагеальная ЭхоКГ позволяет лучше визуализировать атипичные места расположения электродов кардиостимулятора (например, в проксимальной верхней полой вене), вовлечение в патологический процесс левых отделов сердца, оклоклапанное распространение инфекции.

Наличие вегетаций вдоль электродов имплантированного кардиостимулятора ввиду их небольших размеров иногда можно подтвердить только с помощью трансэзофагеальной или внутрисердечной ЭхоКГ. В сложных ситуациях используют сцинтиграфию с меченными лейкоцитами и <sup>18</sup>F-ФДГ ПЭТ/КТ.

**Лечение** ИЭ у больного с имплантированным сердечным устройством заключается в пролонгированной антибактериальной терапии и удалении этого устройства. Антимикробная терапия должна носить индивидуальный характер и базироваться на результатах исследований культуры бактерий и их чувствительности к антибиотикам. Ввиду того что 50% стафилококков устойчивы к метициллину, первоначально эмпирически назначают ванкомицин. Даптомицин одобрен для применения при

правостороннем ИЭ и бактериемии золотистого стафилококка. Внутривенная антибиотикотерапия должна назначаться до удаления имплантированного устройства, но после посева крови. Длительность терапии в большинстве случаев находится в пределах 4–6 нед. После извлечения инфицированного устройства парентеральная антибиотикотерапия рекомендуется еще в течение как минимум 2 нед (в тяжелых случаях – до 4 нед).

**Извлечение имплантированного устройства.** Полное извлечение устройства и его составляющих является рекомендованным вариантом лечения для пациентов с подтвержденным случаем инфекции и наличием внутрисердечного устройства. С учетом того, что открытое оперативное вмешательство соединено с высоким риском, предпочтение отдается чрезвенозному методу по удалению кардиостимулятора. Риск смертельного исхода при этом доступе в высокоспециализированных центрах составляет 0,1–0,6%.

Довольно частым осложнением при извлечении кардиостимулятора являются легочные эмболии, возникающие в результате смещения вегетаций больших размеров. Чаще всего такие эмболии протекают бессимптомно. В случаях, когда размеры вегетаций превышают 2 см, решение, каким методом удалять имплантированное устройство – чрескожным или хирургическим, принимается сугубо индивидуально.

**Реимплантация.** Первым шагом перед реимплантацией является переоценка необходимости имплантации внутрисердечного устройства. В ряде случаев она уже не нужна. Устройство должно быть реимплантировано на противоположной стороне. Сроки реимплантации зависят от следующих факторов: персистирующая бактериемия, вегетации, необходимость в кардиостимуляторе или кардиовертере-дефибрилляторе. Результаты посевов крови должны быть отрицательными по меньшей мере на протяжении 72 ч перед установкой нового устройства. При наличии признаков клапанной инфекции реимплантацию необходимо отложить как минимум на 2 нед.

Основные принципы диагностики и лечения ИЭ у пациентов с имплантированным внутрисердечным устройством обобщены в таблице 2.

## Правосторонний инфекционный эндокардит

Правосторонний ИЭ составляет 5–10% всех случаев ИЭ. Хотя он может возникать у пациентов с кардиостимуляторами, кардиовертером-дефибриллятором, центральным венозным катетером или врожденными пороками сердца, правосторонний ИЭ характерен и для наркоманов, употребляющих внутривенные наркотики, особенно с сопутствующим серопозитивным вирусом иммунодефицита человека, а также для иммуносупрессивных лиц.

Самым частым возбудителем правостороннего ИЭ является золотистый стафилококк (60–90% случаев), особенно его метициллин-устойчивые штаммы. Частота полимикробных инфекций также возрастает. Чаще всего поражается трехстворчатый клапан, а госпитальная смертность составляет около 7%.

**Диагностика и осложнения.** К наиболее распространенным признакам правостороннего ИЭ относятся персистирующая лихорадка, бактериемия и множественные септические эмболии легких, которые обычно проявляются болью за грудной, кашлем, кровохарканьем. При возникновении системных эмболий необходимо рассматривать вариант развития их парадоксальных форм или комбинации с левосторонним ИЭ. Изолированная правосторонняя СН развивается крайне редко. Однако она может быть вызвана легочной гипертензией вследствие тяжелой правосторонней клапанной регургитации или обструкции. Легочная гипертензия может быть и вторичной по отношению к левостороннему ИЭ.

Трансторакальная ЭхоКГ позволяет оценить степень вовлечения трехстворчатого клапана, благодаря его переднему расположению и обычно большим вегетациям на нем. Для оценки евстахиевого и легочного клапанов лучше использовать трансэзофагеальную методику.

**Прогноз и лечение.** Длина вегетаций свыше 20 мм и грибковая этиология заболевания – основные предикторы смерти в большой ретроспективной когорте лиц с зависимостью от внутривенных наркотиков с правосторонним ИЭ.

Выбор эмпирической антибактериальной терапии зависит от предполагаемого возбудителя, типа наркотика, локализации инфекционного процесса и обязательной чувствительности к золотистому стафилококку, наличие которого нельзя исключать при развитии правостороннего ИЭ.

Начальная терапия включает в себя пенициллины, устойчивые к воздействию пенициллиназы, ванкомицин или даптомицин в комбинации с гентамицином. Если пациент является наркоманом, употребляющим пентазоцин, необходимо исключить наличие у него анти псевдомонадного агента. Если больной внутривенно вводил коричневый геронин, разбавленный в лимонном соке, то необходимо рассматривать возможность наличия у него *Candida* spp. и необходимость добавления противогрибковой терапии.

Двухнедельное лечение оксациллином (или клоксациллином) без гентамицина является эффективным для большинства пациентов с изолированным ИЭ трехстворчатого клапана, если все из нижеследующих критериев совпадают:

- метициллин-чувствительный золотистый стафилококк;
- хороший ответ на применяемую терапию;
- отсутствие метастатических участков инфекции или эмпиемы;
- отсутствие кардиальных и экстракардиальных осложнений;
- отсутствие инфицирования протезированного клапана или левосторонних клапанов;
- вегетации длиной менее 20 мм;
- отсутствие тяжелой иммуносупрессии (CD4-лейкоциты – менее 200 клеток/мл).

Из-за ограниченной бактерицидной активности, плохого проникновения в вегетации и повышенного клиренса препарата у лиц с зависимостью от внутривенных наркотиков гликопептиды (ванкомицин) не должны использоваться в 2-недельной терапии. Возможно применение 4–6-недельного стандартного режима терапии в следующих случаях:

- медленный клинический или микробактериологический ответ (свыше 96 часов) на антибактериальную терапию;
- правосторонний ИЭ, осложненный СН, вегетациями более 20 мм, острой дыхательной недостаточностью, метастатическими септическими очагами вне легочной ткани (исключая эмпиему) или экстракардиальными осложнениями (например, острой почечной недостаточностью);
- использование других антибиотиков, кроме пенициллинов, устойчивых к пенициллиназе;
- внутривенные инъекции наркотиков с тяжелой иммуносупрессией (количество CD4 – менее 200 клеток/мл) с/без инфекции вирусом иммунодефицита человека;
- ассоциированный левосторонний ИЭ.

В случаях, когда применение внутривенной терапии невозможно, у лиц с зависимостью от внутривенных наркотиков с правосторонним ИЭ, вызванным золотистым стафилококком, возможно назначение внутрь цiproфлоксацина (750 мг 2 раза в сутки) и рифампицина (300 мг 2 раза в сутки). Гликопептиды (например, ванкомицин) или даптомицин являются препаратами выбора при лечении инфекций,

**Таблица 2. Диагностика, лечение и профилактика ИЭ у пациентов с имплантированным внутрисердечным устройством**

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательств
<b>Диагностика</b>		
Перед началом антибиотикотерапии рекомендуется сделать три и более посева крови	I	C
После удаления имплантированного сердечного устройства показано определение культуры микроорганизмов на электродах кардиостимулятора	I	C
Трансэзофагеальная ЭхоКГ рекомендована всем пациентам с имплантированным сердечным устройством при подозрении на инфекцию с наличием позитивных/негативных посевов крови, независимо от результатов трансторакальной ЭхоКГ, для определения наличия/отсутствия ИЭ с вовлечением имплантированных электродов и инфицирования сердечных клапанов	I	C
Проведение внутрисердечной ЭхоКГ может быть рассмотрено у больных с предполагаемой инфекцией с вовлечением внутрисердечных устройств, положительными результатами посевов крови и негативными результатами трансторакальной и трансэзофагеальной ЭхоКГ	IIb	C
Сцинтиграфия с меченными лейкоцитами и <sup>18</sup> F-ФДГ ПЭТ/КТ должны рассматриваться как дополнительные методы исследования у пациентов с предполагаемой инфекцией, позитивными результатами посевов крови и негативными результатами ЭхоКГ	IIb	C
<b>Принципы лечения</b>		
Длительная (до и после извлечения) антибиотикотерапия и полное удаление кардиоустройства рекомендованы при подтверждении инфекции	I	C
Извлечение сердечного устройства должно рассматриваться при подозрении на наличие очага скрытой инфекции	IIa	C
У пациентов с ЭНК или ЭПК при наличии у них внутрисердечного устройства (при условии отсутствия признаков ассоциированной инфекции) может быть рассмотрена необходимость извлечения данного устройства	IIb	C
<b>Принципы извлечения кардиоустройства</b>		
Чрескожное извлечение устройства рекомендовано всем пациентам с инфекцией с вовлечением интракардиальных устройств, даже при наличии у них вегетаций более 10 мм	I	B
Хирургический подход удаления устройства должен рассматриваться тогда, когда чрескожный метод невозможен, а также при тяжелом деструктивном ИЭ трехстворчатого клапана	IIa	C
Хирургическое удаление устройства может рассматриваться у пациентов с вегетациями более 20 мм	IIb	C
<b>Реимплантация</b>		
После удаления инфицированного устройства рекомендуется пересмотреть необходимость реимплантации нового кардиоустройства	I	C
При наличии показаний реимплантация может быть отложена с целью проведения антибиотикотерапии	IIa	C
Временный ипсолатеральный активный метод фиксации должен рассматриваться у пациентов, нуждающихся в кардиостимуляции и в соответствующей антибиотикотерапии перед реимплантацией	IIb	C
Проведение временной электрокардиостимуляции не рекомендовано	III	C
<b>Профилактика</b>		
Перед имплантацией интракардиальных устройств рекомендовано проведение антибиотикотерапии	I	B
За исключением ургентных ситуаций, перед имплантацией чужеродного интракардиального материала необходимо в течение 2 или более недель устранить все возможные источники сепсиса	IIa	C

вызванных метициллин-устойчивым золотистым стафилококком. Ванкомицин может иметь более низкую эффективность в лечении инфекций, вызванных штаммами метициллин-устойчивого золотистого стафилококка, так как его минимальная доза, способная вызвать угнетение роста бактерий, составляет более чем 1 мг/мл. В этом случае препаратом выбора является даптомицин. У лиц с зависимостью от внутривенных наркотиков лечение ИЭ, связанного с другими инфекционными агентами, отличными от золотистого стафилококка, практически не отличается от его лечения у обычных пациентов.

Оперативное лечение у лиц с зависимостью от внутривенных наркотиков целесообразно рассматривать при возникновении следующих ситуаций:

- правосторонняя СН, возникшая в результате тяжелой регургитации на трехстворчатом клапане с плохим ответом на диуретики;
- ИЭ, вызванный возбудителями, плохо поддающимися эрадикации (например, грибковое поражение), или же бактериемия, продолжающаяся не менее 7 дней, несмотря на адекватную антибактериальную терапию (например, золотистый стафилококк, синегнойная палочка);

- наличие вегетаций на трехстворчатом клапане размером от 20 мм, которые сохраняются после рецидивирующей легочной эмболии с/без сочетающейся правосторонней СН.

Недавно было показано, что чаще всего для оперативного лечения правостороннего ИЭ применяют метод замены трехстворчатого клапана биопротезом. Некоторые авторы предпочитают замену операцию по «восстановлению» клапана (избегая использовать какие-либо искусственные материалы), однако данный вид вмешательства не показал ожидаемых результатов. Удаление клапана без его протезирования применяется в исключительных случаях, так как может сопровождаться тяжелой постоперационной правосторонней СН, чаще всего у пациентов с легочной гипертензией. В этих случаях клапан может быть заменен впоследствии, когда будет эрадицирована инфекция и прекращен прием наркотиков.

**Таблица 3. Рекомендации по назначению антитромботической терапии**

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательств
Прекращение антитромбоцитарной терапии рекомендовано при развитии обильного кровотечения	I	B
При развитии внутричерепного кровоизлияния необходимо полностью прекратить антикоагулянтную терапию	I	C
При ишемическом инсульте без кровоизлияний следует рассмотреть необходимость замены перорального антикоагулянта (антагониста витамина K) на нефракционированный или низкомолекулярный гепарин на 1-2 нед под строгим контролем	IIa	C
У пациентов с внутричерепным кровоизлиянием и механическим клапаном прием нефракционированного или низкомолекулярного гепарина должен быть возобновлен как можно скорее после мультидисциплинарного обсуждения	IIa	C
При отсутствии инсульта замена пероральной антикоагулянтной терапии на нефракционированный или низкомолекулярный гепарин на 1-2 нед должна рассматриваться в случае выявления ИЭ, обусловленного золотистым стафилококком	IIa	C
Тромболитическая терапия не рекомендована пациентам с ИЭ	III	C

**Таблица 4. Состояния, при которых имеется высокий риск развития ИЭ и которые требуют антибиотикопрофилактики при проведении процедур, ассоциированных с высоким риском бактериемии**

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательств
Антибиотикопрофилактика должна проводиться у лиц с высоким риском возникновения ИЭ: • пациенты с клапанными протезами или протезными материалами, используемыми для клапанной коррекции; • пациенты с эпизодом ИЭ в анамнезе; • пациенты с врожденным пороком сердца: – «синего» типа, – корrigированном с помощью протезного материала (хирургически или чрескожно), в течение 6 мес после процедуры либо пожизненно при наличии остаточных дефектов: резидуального шунта или клапанной регургитации	IIa	C
Профилактика антибиотиками не рекомендуется при всех других формах клапанной или врожденной патологии сердца	III	C

**Таблица 5. Рекомендации по профилактике ИЭ у пациентов с высоким риском в соответствии с видом медицинских вмешательств**

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательств
<b>Стоматологические процедуры</b>		
Антибиотикопрофилактика рекомендуется при проведении манипуляций на десне либо периапикальной области зубов или при повреждении слизистой оболочки полости рта	IIa	C
Антибиотикопрофилактика не рекомендуется при местной анестезии неинфицированных тканей, лечении поверхностного кариеса, удалении швов, зубной рентгенодиагностике, установке и коррекции съемных протезов или брекетов, выпадении молочных зубов, травме губ и слизистой рта	III	C
<b>Процедуры на дыхательном тракте</b>		
Антибиотикопрофилактика не рекомендуется при медицинских вмешательствах на дыхательном тракте, включая бронхоскопию или ларингоскопию, трансназальную или эндотрахеальную интубацию	III	C
<b>Процедуры на желудочно-кишечном и мочеполовом трактах, чреспищеводная ЭхоКГ</b>		
Антибиотикопрофилактика не рекомендуется при гастроскопии, колоноскопии, цистоскопии, родах (как естественным путем, так и при кесаревом сечении) или чреспищеводной ЭхоКГ	III	C
<b>Процедуры на коже и мягких тканях</b>		
Антибиотикопрофилактика при этих процедурах не рекомендуется	III	C

**Таблица 6. Рекомендации по антибиотикопрофилактике ИЭ при проведении стоматологических манипуляций у лиц с высоким риском**

Ситуация	Антибиотик	Однократная доза за 30-60 мин до процедуры	
		Взрослые	Дети
Аллергия на пенициллин или ампициллин отсутствует	Амоксициллин или ампициллин	2 г перорально или внутривенно	50 мг/кг перорально или внутривенно
Есть аллергия на пенициллин или ампициллин	Клиндамицин	600 мг перорально или внутривенно	20 мг/кг перорально или внутривенно

**Таблица 7. Рекомендации по антибиотикопрофилактике ИЭ перед сердечно-сосудистыми вмешательствами**

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательств
Дооперационный скрининг на назальное носительство золотистого стафилококка необходим всем пациентам перед плановыми кардиальными вмешательствами	I	A
Периоперационная профилактика ИЭ должна быть проведена до имплантации кардиостимулятора или кардиовертера-дефибриллятора	I	B
Потенциальные источники сепсиса должны быть устранены более чем за 2 нед до протезирования клапана или имплантации других внутрисердечных или внутрисосудистых инородных материалов, за исключением ургентных случаев	IIa	C
Периоперационная антибиотикопрофилактика должна проводиться в случаях хирургического или транскатетерного протезирования клапана либо имплантации внутрисосудистого искусственного или другого инородного материала	IIa	C
Систематическое местное лечение без обследования на наличие золотистого стафилококка не рекомендуется	III	C

- наличие вегетаций на трехстворчатом клапане размером от 20 мм, которые сохраняются после рецидивирующей легочной эмболии с/без сочетающейся правосторонней СН.

Недавно было показано, что чаще всего для оперативного лечения правостороннего ИЭ применяют метод замены трехстворчатого клапана биопротезом. Некоторые авторы предпочитают замену операцию по «восстановлению» клапана (избегая использовать какие-либо искусственные материалы), однако данный вид вмешательства не показал ожидаемых результатов. Удаление клапана без его протезирования применяется в исключительных случаях, так как может сопровождаться тяжелой постоперационной правосторонней СН, чаще всего у пациентов с легочной гипертензией. В этих случаях клапан может быть заменен впоследствии, когда будет эрадицирована инфекция и прекращен прием наркотиков.

#### **Антитромботическая терапия при инфекционном эндокардите**

Показания к антитромботической терапии у пациентов с ИЭ являются аналогичными таковым у лиц с другими заболеваниями (табл. 3), а опыт применения новых пероральных антикоагулянтов крайне мал. Тромболитическая терапия при ИЭ противопоказана, так как приводит к развитию тяжелых внутричерепных кровоизлияний, однако возможна тромбэктомия как альтернативный вариант лечения у пациентов с ишемическими инсультами, связанными с таким эндокардитом.

Риск развития внутричерепных кровоизлияний может повышаться у пациентов, которые уже находились на пероральном приеме антикоагулянтов до того, как у них был установлен диагноз ИЭ, особенно у больных с ЭПК, обусловленным воздействием золотистого стафилококка. С другой стороны, продолжающийся пероральный прием антикоагулянтов во время ИЭ может снизить тенденцию раннего появления эмболий.

#### **Профилактика**

Авторы новых рекомендаций считают, что у лиц с высоким риском возникновения ИЭ при выполнении вмешательств, которые могут сопровождаться бактериемией, должна проводиться антибиотикопрофилактика (табл. 4).

Несмотря на то что проведение антибиотикопрофилактики не рекомендовано пациентам с умеренным риском возникновения ИЭ (двутрального клапана, кальциноз аортального клапана и др.), пациенты как с высоким, так и с умеренным риском должны быть информированы о необходимости проведения неспецифической профилактики ИЭ. Она включает регулярные осмотры стоматолога, дезинфекцию ран, эрадикацию или уменьшение выраженности хронического бактериального источника, прием антибиотиков при наличии любого очага бактериальной инфекции, строгий контроль ее возникновения при проведении процедур любого риска, особенно высокого (табл. 5), отказ от пирсинга и татуировок, ограничение использования внутривенных катетеров и инвазивных процедур.

Системная антибиотикопрофилактика при нестоматологических вмешательствах (процедуры на дыхательном, желудочно-кишечном, мочеполовом трактах, мягких тканях, опорно-двигательном аппарате) оправдана лишь при выявлении очагов инфекции.

Основной целью антибиотикопрофилактики ИЭ при стоматологических процедурах у лиц с высоким риском возникновения ИЭ является эрадикация стрептококка ротовой полости.

Антибактериальные режимы для этой цели представлены в таблице 6.

При хирургических вмешательствах на сердце и сосудах антибиотикопрофилактика должна начинаться непосредственно перед операцией, повторяться во время операции, если вмешательство продлевается, и заканчиваться через 48 ч после него (табл. 7). Наиболее часто встречающимися возбудителями, поражающими протезированные клапаны в ранние сроки (менее года) после вмешательства, являются коагулонегативный и золотистый стафилококки.

Всем больным перед реимплантацией внутрисердечного устройства рекомендуется курс антибиотикотерапии. Чаще всего применяют цефалоспорины первого поколения, такие как цефазолин (6 г/сут в течение 24-36 ч после вмешательства и парентерально за час до проведения процедуры).

Ванкомицин, тейкопланин и даптомицин могут быть использованы вместо цефазолина в случае высокой стафилококковой резистентности к оксациллину, у пациентов с высоким риском и при наличии противопоказаний к применению цефалоспоринов. Данные препараты всегда назначают перед процедурой.

Несмотря на то что антибактериальная профилактика перед большинством инвазивных процедур не рекомендуется, соблюдение правил асептики во время манипуляций с венозными катетерами снижает риск возникновения госпитального ИЭ.

Список литературы находится в редакции.

Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія, № 4, 2016 р.



## Ранній та надійний

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

## 24-годинний

контроль АТ<sup>2</sup>

## Більше пацієнтів досягають

цільового АТ<sup>3,4</sup>



# едарбі™

азилсартан медоксоміл

## Усвідом необхідність

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

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

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

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

# Сартаны в кардиологической практике: заблуждения и здравый смысл

Одно заблуждение борется с другим, каждое разрушает своего противника, и из борьбы рождается истина.

Генри Томас Бокль

**Это высказывание английского историка как нельзя лучше подходит к теме нашего интервью, посвященного дискуссии, актуальность которой еще и сегодня сохраняется как в Украине, так и в Европе.**



Являются ли блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) только альтернативой ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)? Можно ли рассматривать БРА для назначения с первых шагов лечения артериальной гипертензии (АГ) и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и если да, то в каких ситуациях? На чем основываются мифы о сартанах и какие данные доказательной медицины можно противопоставить им? Эти вопросы мы адресовали **доктору медицинских наук, профессору Анне Дмитриевне Радченко (отдел симптоматических артериальных гипертензий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев).**

**В нашей стране БРА воспринимаются многими врачами как альтернатива ИАПФ в лечении и профилактике неосложненной АГ и ССЗ. Чем, по Вашему мнению, объясняется данная позиция?**

— На мой взгляд, главной причиной является врачебная инертность — иначе нельзя объяснить достаточно сдержанное отношение к БРА со стороны украинских врачей. В развитых странах БРА в последние годы не уступают по частоте назначений ИАПФ, несмотря на их более позднее появление на фармацевтическом рынке. В Европе в среднем 23% пациентов с АГ принимают БРА и 28% — ИАПФ (X. Girerd, J. Mourad, 2003), в США — 33 и 22% соответственно (Q. Gu et al. Circulation, 2012). Между европейскими странами наблюдаются отличия в этом отношении. Например, во Франции доля БРА в структуре назначений при АГ значительно больше, чем ИАПФ, — 24,9 против 9,7% соответственно, в Великобритании же, наоборот, — 19,4 и 35,5% соответственно. В нашей стране эти показатели составляют 5 и 50% (Pharmstandart, January 2015, retail audit). Более широкое назначение БРА в западных странах объясняется тем, что они обеспечивают стойкое антигипертензивное действие на протяжении 24 ч (что позволяет назначать их 1 раз в сутки), имеют низкую частоту побочных эффектов (обеспечивают высокую приверженность к лечению), обладают органопротекторными эффектами и не хуже, чем ИАПФ, профилактируют кардиоваскулярные события. По способности предупреждать развитие сахарного диабета (СД), фибрилляции предсердий (ФП) и инсульта БРА даже могут рассматриваться как более предпочтительные по сравнению с ИАПФ.

**? Какие данные служат аргументами в пользу применения БРА с целью предупреждения или снижения выраженности поражения органов-мишеней?**

— Влияние БРА на органы-мишени оценивали во многих исследованиях и метаанализах, и в настоящее время имеются

данные, свидетельствующие о наличии выраженного кардиопротекторного эффекта БРА. Известно, что влияние на гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) зависит от степени снижения артериального давления (АД) и без эффективного снижения АД не будет значимого регресса ГЛЖ. Однако, в отличие от других антигипертензивных средств, у БРА существуют так называемые АД-независимые эффекты, которые усиливают кардиопротективное действие. Так, в метаанализе R. Fagard и соавт. (2009) показано, что при одинаковом контроле АД на фоне БРА достоверно в большей степени уменьшалась величина индекса массы миокарда по сравнению с терапией, которая не включала БРА. Авторы этой же работы отмечают, что при одинаковом снижении АД обеспечивается сопоставимый регресс ГЛЖ на фоне терапии диуретиками, антагонистами кальция или ИАПФ, с одной стороны, и препаратами сравнения — с другой.

Существует мнение, что выраженное положительное влияние БРА на ГЛЖ обуславливает их эффективность в предупреждении пароксизмов ФП. Данный уникальный эффект БРА был установлен в двух крупных исследованиях — LIFE и Val-HeFT, в которых терапия сартанами у пациентов с нарушенной внутрисердечной гемодинамикой (на фоне ГЛЖ или сердечной недостаточности) приводила к достоверному снижению частоты пароксизмов ФП на 33 и 37% соответственно. Результаты этих исследований стали основанием для того, чтобы эксперты Европейского общества кардиологов / Европейского общества гипертензии в 2013 году рекомендовали БРА в качестве препаратов выбора у пациентов с АГ и пароксизмальной/персистирующей формой ФП. Эта позиция еще раз была подкреплена результатами обсервационного датского исследования, опубликованного в декабре 2013 года в журнале European Heart Journal. В этом исследовании показано не только превосходство блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) — ИАПФ/БРА — над бета-блокаторами и диуретиками в профилактике ФП у пациентов с АГ, но и преимущества БРА по сравнению с ИАПФ (снижение частоты развития ФП на 32%).

Следующий доказанный и очень важный эффект БРА — нефропротекторный. Известно, что уменьшение протеинурии в течение года от начала лечения приводит к достоверному уменьшению риска развития кардиоваскулярных осложнений (исследование LIFE). Практически для каждого представителя класса сартанов получены доказательства способности уменьшать протеинурию (приводить к регрессу микроальбуминурии, предупреждать переход микроальбуминурии

в макроальбуминурию). Метаанализ 12 клинических исследований, результаты которого были опубликованы в 2008 году в журнале Annals of Internal Medicine, продемонстрировал сопоставимое влияние БРА и ИАПФ на протеинурию. С этими данными перекликаются и результаты недавнего сетевого метаанализа 157 клинических исследований (более 43 тыс. пациентов с СД преимущественно 2 типа и хронической болезнью почек — ХБП), согласно которым БРА и ИАПФ превосходят антагонисты кальция и диуретики в отношении снижения выраженности протеинурии (S.C. Palmer et al., 2015).

В 2009 году в работе N.R. Robles и соавт. были показаны преимущества БРА по сравнению с ИАПФ в увеличении выживаемости пациентов с СД без почечных событий. Кроме того, БРА имеют преимущественно печеночный путь выведения, поэтому их можно назначать при нарушенной функции почек.

Все имеющиеся на сегодня рекомендации по применению антигипертензивных препаратов у пациентов с ХБП, включая рекомендации Национальной фундации почек (National Kidney Foundation) и Инициативы по улучшению глобальных исходов лечения пациентов с ХБП (KDIGO), можно представить следующим образом:

— ИАПФ и БРА должны быть назначены при наличии протеинурии даже при отсутствии АГ;  
— при диабетическом поражении почек рекомендованы блокаторы РАС (ИАПФ или БРА);  
— при СД 1 типа преимущества имеют ИАПФ (большинство исследований проводились именно с ними);  
— при СД 2 типа и при наличии микроальбуминурии рекомендуются ИАПФ или БРА, тогда как при наличии макроальбуминурии преимущества имеют БРА;

— при недиабетическом поражении без признаков почечной недостаточности — любые антигипертензивные препараты; при недиабетическом поражении с признаками хронической почечной недостаточности — ИАПФ (в случае непереносимости — БРА);

— после трансплантации почек — любые антигипертензивные препараты (не существует доказательств преимущества каких-либо классов).

Отметчено также, что в последней версии рекомендаций Национальной фундации почек (2012) по лечению АГ у пациентов с почечной дисфункцией на первом месте находятся БРА, что объясняется результатами большого количества исследований, в которых БРА назначались пациентам с СД 2 типа и протеинурией.

Для того чтобы обеспечить необходимый нефропротекторный эффект у пациентов с поражением почек на фоне терапии блокаторами РАС, необходимо помнить о правилах назначения препаратов данного класса.

Одним из правил является использование целевых доз, поскольку в большинстве исследований с применением ИАПФ и БРА было продемонстрировано их дозозависимое влияние на протеинурию. Другим правилом является мониторирование возможных побочных явлений, среди которых особое значение имеет повышение уровня калия и снижение скорости клубочковой фильтрации — СКФ (табл.).

**БРА также эффективны в профилактике поражений сосудов и головного мозга.** В исследовании LIFE было показано, что терапия БРА приводит к достоверному уменьшению толщины комплекса интима-медиа по сравнению с бета-блокатором у пациентов с АГ и ГЛЖ (E. Fossum et al., 2006); в работе T. Nakamura и соавт. (2008) продемонстрирован сопоставимый вазопротекторный эффект сартана и антагониста кальция; H. Ono и соавт. (2008) сообщают об уменьшении толщины комплекса интима-медиа сонных артерий на фоне приема одного из представителей группы БРА; в исследовании VAL-PREST показаны возможности замедления прогрессирования коронарного атеросклероза на фоне применения БРА (S. Peters, 2001).

**БРА как препараты с выраженным и длительным антигипертензивным действием эффективны в уменьшении частоты возникновения инсультов:** известно, что риск развития этих осложнений напрямую зависит от уровня АД. В исследованиях последних лет (LIFE, MOSES, SCOPE, JIKEI HEART, KYOTO HEART) показана способность препаратов группы БРА оказывать более выраженное церебропротекторное действие по сравнению с плацебо и даже с другими препаратами первой линии антигипертензивной терапии.

Таким образом, попытки аргументировать выбор в пользу ИАПФ более выраженным органопротекторным свойством этих препаратов не имеют под собой оснований. БРА могут быть назначены пациентам с АГ, требующим эффективной органопротекции во многих клинических ситуациях, а в некоторых случаях являются даже более предпочтительными, например у больных СД 2 типа с нефропатией, при высоком риске развития инсульта или пароксизмов ФП.

**? Существует мнение, что для пациентов с АГ и сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС) или хронической сердечной недостаточностью (ХСН) предпочтительными являются ИАПФ, тогда как БРА при данных заболеваниях следует назначать лишь в случае непереносимости ИАПФ. Как Вы относитесь к данной позиции?**

— Это не просто мнение, это записано в рекомендациях. Причиной является то, что большинство исследований при данных патологиях проводились именно с ИАПФ. В то же время некоторые эксперты пытаются аргументировать это дополнительными эффектами ИАПФ — способностью блокировать распад брадикинина и таким образом обеспечивать

Таблица. Правила назначения блокаторов РАС: побочные эффекты

Снижение СКФ	0-15%	15-30%	30-50%	>50%
Доза РАС	Не изменяется	Не изменяется	Снижается	Отменяется
Интервал наблюдения	Обычный	10-14 дней; если стабильно, то обычный мониторинг	Каждые 5-7 дней, до снижения уровня креатинина <30%	Каждые 5-7 дней, до снижения <15% от исходного уровня
Оценка причины снижения СКФ	Нет	Нет	Да	Да

Продолжение на стр. 48.

## Сартаны в кардиологической практике: заблуждения и здравый смысл

Продолжение. Начало на стр. 47.

дополнительную вазодилатацию. Однако в последние годы получено очень много данных, свидетельствующих о том, что угнетение киназы II, которая способствует накоплению брадикинина и других пептидных медиаторов, возможно, играет не столь существенную роль в реализации благоприятных эффектов ИАПФ при ХСН. С другой стороны, селективная блокада рецепторов ангиотензина (АТ) II 1 типа с помощью применения БРА может более выражено предотвратить эффекты АТ II при ХСН, чем торможение действия АПФ. Преимущества БРА по сравнению с ИАПФ заключаются в более полной блокаде тканевого АТ II и одновременной стимуляции рецепторов к АТ II 2 типа на фоне блокады рецепторов к АТ II 1 типа. Таким образом, БРА эффективно снижают активность тканевой РАС, что имеет немаловажное значение в лечении ИАПФ и ХСН.

«Сторонники» ИАПФ, говоря о преимуществах препаратов этой группы перед БРА, используют в том числе неактуальные на сегодняшний день данные, послужившие основанием для громких заявлений о наличии риска развития инфаркта миокарда (ИМ) на фоне приема сартанов. Однако дискуссия на тему «инфарктного парадокса» БРА считается исчерпанной после появления результатов нескольких крупных метаанализов, например M.R. Low и соавт. (2009), S. Bangalore и соавт. (2011), а также более поздних метаанализов, опубликованных в Journal of Hypertension в 2015 году. В них показано отсутствие увеличения частоты развития ИМ при лечении сартанами. В руководстве Европейского общества кардиологов / Европейского общества гипертензии (2007) указывается: «...Мнение, что БРА могут обладать худшим профилактическим действием в отношении ИМ по сравнению с другими антигипертензивными средствами... не подтверждается результатами крупных метаанализов... которые свидетельствуют о том, что частота ИМ при назначении БРА точно такая же, как и при использовании других антигипертензивных средств».

Можно утверждать, что после проведенных разными исследователями метаанализов специалисты приходят к единому мнению, что сартаны так же влияют на прогноз больных ИБС в отношении профилактики острого ИМ, как и ИАПФ.

В метаанализе 2014 года (Angiotensin receptor blocker in patients with ST segment elevation myocardial infarction with preserved left ventricular systolic function: prospective cohort study. BMJ, 2014) четко показано, что сартаны так же, как и ИАПФ, улучшают выживание пациентов (без ИМ и кардиальной смерти) с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST.

Что касается ХСН, то мы располагаем данными исследований, в которых продемонстрировано положительное влияние БРА на исходы у пациентов с данным заболеванием, и в ряде случаев это влияние было сопоставимым с таковым у ИАПФ. В частности, такой вывод был сделан по результатам проведения исследований ELITE и ELITE II с участием пациентов с ХСН (фракция выброса ≤40% и/или ХСН II-IV функционального класса по NYHA). В этих исследованиях терапия БРА приводила к меньшей частоте госпитализаций по всем причинам по сравнению с терапией ИАПФ и к снижению уровня общей смертности и частоты случаев внезапной смерти. Для БРА также

продемонстрирована способность обеспечивать сопоставимое с ИАПФ снижение смертности у больных, перенесших ИМ (исследование VALLIANT).

Эффективность БРА в лечении ХСН показана также в исследовании CHARM-Added, в ходе которого наблюдали уменьшение риска смерти от всех причин. При этом у пациентов с непереносимостью ИАПФ прием сартана приводил к снижению совокупной конечной точки сердечно-сосудистой смерти или госпитализаций по поводу ХСН на 30% по сравнению с плацебо.

В исследовании Val-HeFT с участием более 5 тыс. пациентов с ХСН добавление сартана к стандартной проводимой терапии (включая ИАПФ) обеспечивало снижение риска развития первичной комбинированной конечной точки (смертность и сердечно-сосудистая заболеваемость) на 13% по сравнению с плацебо. Наиболее выраженные клинические эффекты отмечались в группе пациентов, не получавших ИАПФ по причине непереносимости: в этой подгруппе смертность от всех причин была на 33% ниже по сравнению с группой плацебо.

В метаанализе экспертов Cochrane было показано, что ИАПФ и БРА достоверно не отличаются по влиянию на конечные точки у пациентов с ХСН и/или систолической дисфункцией ЛЖ (B.S. Hegar, V.M. Musini, K. Bassett, 2012).

Поэтому, согласно современным рекомендациям, БРА являются альтернативой ИАПФ для лечения ХСН и ИБС в настоящий момент, пока не появится достаточно доказательств возможности их использования как стартовой терапии. Однако о них не следует забывать при непереносимости ИАПФ, которая может наблюдаться примерно в 20% случаев. Кроме того, ИАПФ при ХСН могут иметь преимущества только при сниженной фракции выброса. Между тем почти половина причин ХСН связана с диастолической дисфункцией ЛЖ, развивающейся на фоне его гипертрофии, а БРА лучше, чем ИАПФ, способствуют регрессу ГЛЖ.

**Нередки случаи, когда кардиологи в стационарах чаще используют ИАПФ, объясняя это более быстрым наступлением антигипертензивного эффекта на фоне их применения. Действительно ли, что антигипертензивное действие БРА проявляется более медленно по сравнению с ИАПФ?**

— Особенностью БРА является его плавный и одновременно выраженный антигипертензивный эффект, что следует рассматривать как преимущество, а не как недостаток. Постепенное снижение АД более физиологично и уменьшает риск развития побочных эффектов, связанных с его резким падением. Резкое снижение АД на фоне ИАПФ часто рассматриваются как следствие выраженного антигипертензивного действия. На самом деле это побочное явление, которое называется эффектом «первой дозы». Сегодня создатели новых антигипертензивных препаратов стремятся избегать этого эффекта, и он отсутствует практически у всех БРА и современных ИАПФ с длительным периодом полувыведения.

Отмечу, что принципиально БРА и ИАПФ не отличаются по времени выхода на пик антигипертензивного действия. Как правило, в полной мере антигипертензивный эффект при применении препаратов обеих групп проявляется через 2 нед. За это время осуществляется перестройка привыкшего к повышенному АД организма, который некоторое время

«сопротивляется» действию препарата. И только по прошествии этого периода становится понятно: организм «победит» препарат или препарат «победит» организм. Если пациент, у которого первоначально наблюдался эффект «первой дозы», находился в стационаре, то после выписки может оказаться, что действия препарата недостаточно для поддержания целевого уровня АД. И тогда уже семейный врач начинает изменять (или, что еще хуже, отменять) терапию, и эти изменения не всегда оказываются удачными. Поэтому важно понимать особенности развития антигипертензивного эффекта препаратов и учитывать их при выборе терапии.

**Какие аргументы можно привести врачам, опасающимся увеличения риска развития онкологических заболеваний на фоне терапии БРА?**

— Точка в этом вопросе была поставлена после публикации данных сетевого метаанализа с включением более 324 тыс. пациентов, принимавших БРА (S. Bangalore, 2010). Результаты метаанализа опровергают данные об увеличении риска развития рака или смерти от рака при применении БРА, ИАПФ, бета-блокаторов, антагонистов кальция и диуретиков. Однако они не позволяют исключить увеличение риска развития рака при применении комбинации ИАПФ и БРА, которая не рекомендована к назначению. Мнение о безопасности БРА в отношении риска развития онкологических заболеваний также официально высказали эксперты Управления по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) и Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA), поэтому дальнейшие попытки развивать эту тему можно рассматривать только как спекулятивные.

**На какие преимущества БРА Вы хотели бы обратить внимание как практический врач?**

— Помимо вышеупомянутых свойств и эффектов БРА, безусловно, следует отметить лучшую переносимость этих препаратов даже по сравнению с ИАПФ: на фоне применения БРА практически не развивается сухой кашель (характерный побочный эффект ИАПФ) и эти препараты считаются наиболее безопасными среди всех антигипертензивных средств. Кроме того, у БРА отсутствует «эффект ускользания» в отличие от ИАПФ, длительное применение которых приводит к возможному снижению эффективности лечения. Все эти преимущества обеспечивают высокую приверженность пациентов к длительному приему БРА, что было продемонстрировано в исследованиях в области лечения АГ. Показано, что к терапии БРА сохраняется наиболее высокая приверженность — 67% в начале лечения и 51% через 4 года приема. Все основные классы антигипертензивных препаратов, в том числе ИАПФ, уступают БРА в этом отношении (Conlin et al., 1999-2010).

**Наибольший интерес сегодня вызывают представители последнего поколения БРА. Какой из этих препаратов, на Ваш взгляд, заслуживает особого внимания?**

— Перспективным выглядит относительно новый представитель группы БРА азилсартан (Эдарби). В специально спланированных исследованиях был продемонстрирован выраженный антигипертензивный эффект азилсартана, который не уступает, а в некоторых случаях и превосходит таковой у других сартанов и ИАПФ рамиприла (D. Sica, 2011; G. Bonne, 2013; G. Bakris, 2011; W.B. White, 2011).

Уникальность азилсартана заключается в том, что его химическая структура по сравнению с другими, одобренными на сегодняшний день к применению БРА, обеспечивает наиболее стойкую связь с рецепторами АТ II 1 типа и наиболее медленную диссоциацию комплекса блокатор/АТ<sub>1</sub>-рецептор (M. Ojima et al., 2011), что и определяет в значительной степени длительность антигипертензивного эффекта препарата.

Дополнительные бонусы можно получить при применении азилсартана у пациентов с СД 2 типа и нарушением функции почек. Так, очень хорошие результаты в контроле АД продемонстрированы при назначении азилсартана больным с преддиабетом и СД 2 типа (W. White, 2012). Установлено также, что азилсартан увеличивает потребление глюкозы инсулиновчувствительными тканями у больных СД (Iwai et al., 2007).

Интересны экспериментальные данные, свидетельствующие о наличии у азилсартана еще одного уникального эффекта — способности улучшать солевую чувствительность. Солевая чувствительность зависит от соотношения уровня клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции натрия: чем меньше СКФ и больше реабсорбция Na, тем выше солевая чувствительность. В экспериментальном исследовании азилсартан улучшал солевую чувствительность (увеличивал экскрецию Na) у животных с субтотальной нефрэктомией (Masaki Hatanaka et al., 2016).

Также получены важные результаты и в исследовании Takanori Kusuwata и соавт. (2014), в котором было показано, что азилсартан более эффективен в снижении АД по сравнению с другими БРА у пациентов, находящихся на гемодиализе. В дальнейшем это преимущество было подтверждено при сравнении азилсартана с другим БРА последнего поколения — олмесартаном — в лечении пациентов с неконтролируемой АГ, пребывающих на гемодиализе.

K. Kusumoto и соавт. (2011) показали, что перевод пациентов с почечной дисфункцией с терапии олмесартаном на прием азилсартана способствует уменьшению выраженности протеинурии.

Важно, что пациенты с любой степенью хронической почечной недостаточности не нуждаются в коррекции дозы азилсартана, поскольку данное состояние не влияет на фармакокинетику препарата.

Экспериментальные данные показали, что азилсартан стабилизирует атеросклеротическую бляшку и уменьшает кардиальный фиброз после ИМ, что является предпосылкой для его возможного эффективного использования при ИБС, но это требует подтверждения в клинических рандомизированных исследованиях.

В целом данные, полученные для азилсартана, свидетельствуют о его широких перспективах в клинической практике, ведь мы все чаще сталкиваемся с больными АГ, имеющими множественные поражения органов-мишеней и такие сопутствующие заболевания, как СД 2 типа, ХБП, драматически ухудшающие прогноз. У данных категорий пациентов органопротекторные эффекты азилсартана и его способность хорошо снижать и удерживать уровень АД имеют особенно важное значение.

Таким образом, нам не следует увлекаться мифами о сартанах, а необходимо руководствоваться рекомендациями, здравым смыслом и собственным опытом, который может появиться при условии более широкого использования сартанов в своей клинической практике. В мировой же практике БРА уже занимают более чем достойные позиции.

Подготовила Наталья Очеретяная

Статья напечатана при содействии  
ООО «Такеда Украина».

UA/EDA/0517/0001

**М.Б. Джус, к. мед. н., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ**

# МікроРНК та їхня роль при деяких аутоімунних захворюваннях

**Аутоімунні захворювання характеризуються патологічними імунними реакціями організму, які спрямовані на власні органи-мішенні й спричиняють стійке запалення та пошкодження тканин. Відомо, що мікроРНК можуть відігравати ключову роль у регуляції аутоімунних реакцій. Вони по-різному експресуються при різних ревматичних захворюваннях. Цей літературний огляд присвячено сучасним дослідженням мікроРНК і їхньому зв'язку з деякими ревматичними хворобами.**

МікроРНК – це малі некодуючі РНК, розміром приблизно 22 нуклеотиди, які відіграють важливу регуляторну роль шляхом розщеплення чи трансляційного інгібування цільових мРНК. МікроРНК (miRNAs) беруть участь в експресії генів на етапі посттранскрипції [1]. Перша мікроРНК, lin-4, виявлена в *C. elegans* у 1993 році [2]. Відомо, що мікроРНК еволюційно була присутня в усіх видах живих організмів від нематод до людини [3]. У геномі людини є понад 1000 мікроРНК, які регулюють понад 30% загальної кількості генів. Більшість мікроРНК отримано із самодостатніх генів мікроРНК або інтронів, що кодують білки, і більшість із них вступають у процес транскрипції за допомогою РНК-полімерази II для створення ргі-мікроРНК. Після того як ргі-мікроРНК проходять процесинг за допомогою рибонуклеаз Drosophila та Dicer, які розташовані в ядрі, передники мікроРНК доставляються в цитоплазму, де структура мікроРНК обробляється ферментом Dicer, утворюючи подвійний комплекс мікроРНК. Один із ланцюгів РНК завантажується в невеликий РНК-індукований комплекс (RISC), а потім направляє цей комплекс у нетрансльовану ділянку (UTR) цільових мРНК, викликаючи пригнічення експресії білка-мішенні [4]. МікроРНК бере участь у багатьох фізіологічних процесах і може регулювати клітинні процеси, такі як диференціація, проліферація та апоптоз [5].

Першим пунктом біогенезу мікроРНК схавців є генерація первинних транскриптів мікроРНК (pri-miRNAs), що зазвичай транскрибуються за допомогою РНК-полімерази II (рис. 1). Ргі-мікроРНК – молекули змінних розмірів довжиною десятки тисяч нуклеотидів. Вони розщеплюються в ядрі навпіл до попередньо сформованої мікроРНК (зазвичай довжиною 70-100 нуклеотидів) і транспортуються в цитоплазму для подальшої обробки, щоб стати дволанцюжковою РНК довжиною 19-25 нуклеотидів. Потім одна нитка завантажується в білковий комплекс, названий RISC (RNA-induced silencing complex – РНК-індукований пригнічений комплекс), що сприяє зв'язуванню мікроРНК з їхніми мішенями. Зв'язування РНК може привести або до деградації мРНК, або до репресії. Деградація відбувається шляхом деаденіляції й дестабілізації мРНК, а репресія трансляції відбувається в процесі синтезу білка в ініціальній або постініціальній фазі. Слід зазначити, що одна мікроРНК може контролювати трансляцію сотень генів одночасно.

## Механізм дії мікроРНК

При виявленні перших мікроРНК (lin-4 та let-7) встановлено їхній вплив на 3'-нетрансльовану ділянку мРНК (3'UTR), і набула поширеності думка, що мікроРНК діє через повну/неповну комплементарність із послідовностями тільки 3'UTR. За неповної

комplementарності потрібна ідеальна мішень з узгодженням із 2-го по 7-й нуклеотид. Пізніше виявлено, що мікроРНК можуть мати цільові послідовності в межах 5'UTR і кодувати різні послідовності мРНК. Це підтверджено дослідженням, яке продемонструвало, що гени, які беруть участь в ембріональній диференціації стовбурових клітин у мишей, пригнічуються за допомогою мікроРНК. Аналогічно мікроРНК-148 впливає на кодування ДНК метилтрансферази-3β-ферменту, який є важливим для метиливання ДНК заново. Існує також доказ того, що мікроРНК можуть впливати на сплайсинг (вирізання зі структури РНК) специфічних генів. Наслідки таких можливостей приголомшують і додають ще один рівень складності в регуляції експресії специфічних ізоформ усередині системи.

## Функції мікроРНК

МікроРНК відіграють роль у розвитку, патогенезі й віддалених наслідках різних захворювань. Так, ембріональні стовбурові клітини жорстко регулюються експресією специфічних мікроРНК. Морфогенез шкіри, розвиток підшлункової залози, м'язова диференціація, нейронний розвиток та інші процеси регулюються мікроРНК. Велика кількість злокісних пухлин пов'язані зі змінами мікроРНК [6]. Існують дані про інші непухлинні захворювання, в яких показано роль мікроРНК, такі як хвороба Альтгеймера, психоневрологічні розлади, первинний біларній цироз. Останнім часом виявлено значну роль мікроРНК при різних ревматичних аутоімунних захворюваннях, таких як системний червоний вовчак (СЧВ), ревматоїдний артрит (РА), ювенільний ідіопатичний артрит тощо [7].

## МікроРНК та аутоімунітет

Як основні регулятори експресії генів, мікроРНК відіграють важливу роль у регуляції розвитку імунної системи, нормальної імунної відповіді й аутоімунних реакцій. Під час вивчення низких кровотворних клітин було виявлено багато мікроРНК, які диференційовано експресуються в цих клітинах, що жорстко регулюється під час кровотворення й клональної диференціації. Існує кілька думок щодо ролі мікроРНК у процесі розвитку імунної відповіді та аутоімунних і ревматичних захворювань, тому в цій статті ми зупинимося на огляді деяких нових дослідженнях, що стосуються можливого використання мікроРНК як біомаркерів.

Імунна відповідь при аутоімунній реакції характеризується підвищеною активацією імунних клітин і неефективною регуляцією імунної системи за допомогою Т-хелперів-17 (Th17) і регуляторних Т-клітин (TREG), які мають захисну дію. Швидше за все, функціональний дисбаланс цих підтипов



М.Б. Джус

призводить до патологічних відповідей при аутоімунних захворюваннях [8].

Аберантна експресія мікроРНК може бути зумовлена хромосомними аномаліями, вставкою чужорідного генетичного матеріалу (наприклад, вірусного геному), мутацією чи однічним нуклеотидним поліморфізмом (SNP), а також епігенетичними змінами й дефектами шляху біогенезу мікроРНК, про який викладено вище. Гомологія набору налічує приблизно 250 однічних нуклеотидних поліморфізмів, які пов'язують із виникненням 15 основних поширеніх захворювань. Визначено приблизно 18 мікроРНК з очевидною схильністю до розвитку цих захворювань (послідовності мРНК-мішенні), отримані з одного кодуючого білка гена – KPNA1 (karyopherin alpha 1, також відомий як імпортін альфа-5), компонент імпорту ядерного шляху.

Іншою характеристикою мікроРНК є наявність мутацій і поліморфізмів не тільки в послідовності зрілого miRNAs55, а й у послідовності мікроРНК і «заготівлі» miRNAs56. Зміни послідовності можуть вплинути на біогенез мікроРНК або дію зрілих мікроРНК на цільові послідовності. Варіації можливі в обох 5'- і 3'-кінцях зрілої мікроРНК, які призводять до змін довжини мікроРНК. Це має важливе значення для використання мікроРНК як біомаркерів, для інтерпретації лабораторних аналізів, що мають чітко розрізняти поліморфізми між цими мікроРНК і дозволити точне вимірювання рівнів зрілих мікроРНК. Вивчення асоціацій між поліморфними чи мутованими мікроРНК і ревматичними хворобами перебуває на ранній стадії, але видається дуже перспективним.

## МікроРНК та аутоімунні захворювання

Аутоімунні захворювання виникають через дефіцит імунологічної толерантності до аутоантигенів і, як наслідок, виникає патологічний стан, що пошкоджує органи-мішенні чи декілька органів і систем. Поширеність аутоімунних захворювань у світі перевищує 3% населення, 80% з яких становлять жінки [9]. Зміни в експресії деяких мікроРНК виявлено в окремих дослідженнях, наприклад, при РА, цукровому діабеті 1 типу, розсіяному склерозі, синдромі Шегрена (СШ), СЧВ, запальних захворюваннях кишківника, псоріазі тощо.

**МікроРНК і синдром Шегрена.** СШ характеризується тривалим запаленням із переважним зачлененням езокринних залоз. У більшості хворих СШ має по-вільно прогресуючий перебіг, і багато з них не потребують інтенсивної імуносупресії. СШ є важливою моделлю для вивчення багатьох аспектів впливу мікроРНК. У ході дослідження малих слизничих залоз здорових людей було показано, що профілі експресії мікроРНК

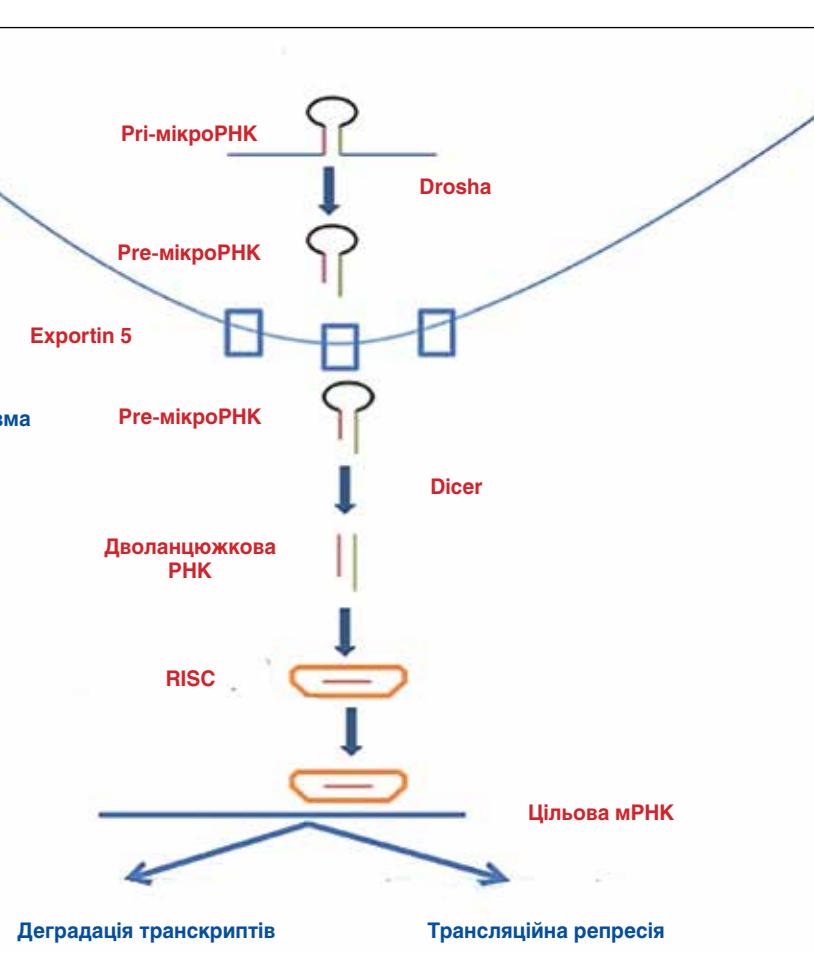


Рис. 1. Біогенез мікроРНК (адаптовано за I. Alevizos, G. Illei)

Продовження на стор. 50.

# МікроРНК та їхня роль при деяких аутоімунних захворюваннях

Продовження. Початок на стор. 49.

можуть бути маркерами диференціальної діагностики змін у залозах хворих на СШ та здорових людей, а також диференціювати пацієнтів із низьким і високим ступенем активності СШ [10].

В іншому дослідженні відзначали дисрегуляцію мікроРНК-146 у пацієнтів із СШ і слинних залоз у мишей, хворих на СШ, через 8 і 20 тиж. МікроРНК-146 може збільшувати фагоцитарну активність і пригнічувати продукцію запальних цитокінів [11]. У сукупності наведені вище дані показують, що цю мікроРНК можна використовувати як маркер ініціації та розвитку СШ. Gabor Illei, керівник Клініки з вивчення СШ у Національному інституті здоров'я (NIH) у м. Бетесда, штат Меріленд, США (Sjogren's Syndrome Clinic at the National Institutes of Health in Bethesda), на сесії Європейської противревматичної ліги (EULAR) 2012 року відзначив, що вивчення мікроРНК як біомаркерів має потенційну цінність, хоча їхню конкретну роль при ревматичних захворюваннях усе ще не визначено.

На конгресі Gabor Illei з колегами обговорили дані своєї роботи з вивчення міРНК-574 і 768-3р при СШ. У ході дослідження виявлено, що профілі експресії мікроРНК чітко корелюють у хворих на СШ [12]. Деякі профілі експресії мікроРНК пов'язані з дисфункцією слинних залоз, тоді як інші пов'язані із запальним процесом. Так, міРНК-574 і 768-3р ідентифіковано як можливі біомаркери запалення. Помільша робота вчених за участю 87 пацієнтів, які спостерігалися в клініці NIH протягом двох років і яким виконано біопсію слинної залози, підтвердила цю кореляцію. Дослідники також виявили, що ниркова мікроРНК-150 корелює з індексом хронізації вовчакового нефриту й негативно корелює з часом виникнення хронічного захворювання нирок.

З огляду на те що мішеню мікроРНК-150 є ген супресора сигналізатора цитокінів-1 (SOCS1, suppressor of cytokine signaling 1), вона може відігравати певну роль у розвитку фіброзу.

Ниркова мікроРНК-150 може бути новим корисним кількісним біомаркером, що відображає структурні пошкодження нирок при вовчаковому нефриті, й бути прогностичним маркером прогресування хронічної хвороби нирок. Окрім того, надлишкова експресія ниркової мікроРНК-150 може відігравати важливу роль у розвитку фіброзу нирок шляхом непрямого збільшення синтезу колагену 1 типу та фібронектину.

Одна з переваг використання мікроРНК як біомаркера, особливо на відміну від інформаційних РНК, – їх надзвичайна стабільність, що є дуже важливим для клінічних біомаркерів. Крім того, мікроРНК відіграють роль у розвитку лімфоцитів, контролі імунної відповіді, запалення, а отже, мають важливе значення в лікуванні захворювань сполучної тканини. Можна передбачити, що захворювання сполучної тканини будуть пов'язані з змінами в експресії мікроРНК.

**МікроРНК і системний червоний вовчак.** СЧВ – хронічне мультифакторіальне аутоімунне захворювання

з множинною клінічною симптоматикою. Аналіз експресії мікроРНК у клітинах периферичної крові хворих на СЧВ показав диференціовану вираженість 16 видів мікроРНК у таких хворих [13]. МікроРНК-146а ідентифіковано як негативний модулятор природного імунітету, а її низька експресія негативно корелювала з клінічними проявами захворювання в пацієнтів із СЧВ. МікроРНК-146а безпосередньо гальмувала трансактивацію інтерферону (ІФН) 1 типу на молекулярному рівні й цільового ІФН регуляторного фактора-5 і STAT-1 [14].

На сесії Американської колегії ревматологів (ACR) 2013 року доктор Шен представив результати дослідження, в якому вивчали терапевтичний потенціал мікроРНК-146а на мишачій моделі СЧВ. Щораз більша кількість даних свідчить про дегрегуляцію й дисфункцию мікроРНК у хворих на СЧВ та у мишей із цим захворюванням, а також про зв'язок мікроРНК із прогнозом і прогресуванням хвороби, що можуть служити майбутніми цілями для генної терапії.

На рисунку 2 показано роль мікроРНК як нового регулятора патогенетичних зв'язків при СЧВ. Надлишкова експресія мікроРНК-146а в мононуклеарних клітинах у пацієнтів із СЧВ пригнічує активацію ІФН 1 типу [15, 16]. Ці знахідки наштовхнули доктора Шена та його колег на висновок, що терапевтичний вплив на рівні мікроРНК-146а може бути корисним у лікуванні СЧВ, і спонукали їх до проведення наступних досліджень з метою вивчення терапевтичного потенціалу мікроРНК-146а у хворих на СЧВ за допомогою індукованої мишачої моделі захворювання.

У своєму поточному дослідженні доктор Шен і його колеги використовували добре вивчену прістан-індуковану мишачу модель СЧВ за участю аномальної активації інтерферонового шляху для вивчення легеневих капілярітів. Мишам вводили мікроРНК-146а чи фосфатно-сольвовий буферний розчин (ФСБР) у бічні вени хвоста. Методами полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу чи аналізу

профілю експресії генів оцінювали показники периферичної крові через 3, 7 і 14 днів після ін'єкції. Миші були розділені на три групи: ті, які отримували три послідовні ін'єкції ФСБР (контрольна група; n=9); ті, які отримували мікроРНК-146а за 3 дні до одноразового внутрішньочеревного введення прістану (група профілактики; n=19); і ті, що отримували мікроРНК-146а через 7 днів після одноразового внутрішньочеревного введення прістану (група лікування; n=10). Розвиток легеневої кровотечі підтверджували через 2 тижні після ін'єкції прістану з використанням гематоксилюну. Дослідження показало значне збільшення експресії мікроРНК-146а в обох групах мишей, яким уводили мікроРНК-146а, порівняно з мишиами в контрольній групі. Гематоксилюнове фарбування показало, що введення мікроРНК-146а призводило до резистенції цих мишей до індукованих геморагічних легеневих капілярітів. Поширеність легеневої кровотечі знижено до 25% у мишей у групі лікування й повністю заблоковано в групі профілактики. У 56% мишей у контрольній групі дослідження закінчилося легеневою кровотечею. Крім того, дослідження показало, що в мишей із легеневою кровотечею значно нижчі рівні мікроРНК-146а порівняно з мишиами, в яких не розвивалася кровотеча ( $p < 0,01$ ), і що введення мікроРНК-146а істотно пригнічувало відповідь ІФН 1 типу на мікроРНК-146а і призводило до зниження продукції багатьох прозапальних цитокінів і хемокінів. Отже, мікроРНК-146а має супресивну дію при прістан-індукованих легеневих кровотечах у мишей і підкреслює потенційну патогенну роль активації шляху ІФН 1 типу в розвитку легеневих капілярітів. Ці дані дають змогу припустити, що для пацієнтів із СЧВ та легеневою кровотечею може бути корисним подальше вивчення терапевтичного втручання для індукції експресії мікроРНК-146а.

Уже відомо, що мікроРНК-21 бере участь у патологічному процесі при СЧВ за допомогою реакції Т-клітин і регуляції запограмованої клітинної смерті (PDCD4) [17]. У хворих на СЧВ порушена регуляція експресії мікроРНК-146а та мікроРНК-155 [18]. МікроРНК-148а та мікроРНК-21 відіграють ключову роль у гіпометилуванні ДНК у хворих на СЧВ [19]. Крім того, нещодавні дослідження показали, що мікроРНК-126 зумовлює розвиток СЧВ

шляхом пошкодження процесу метилування ДНК [20]. Одне дослідження показало, що мікроРНК-15 посилює активність у клітинах селезінки й плазми у хворих на СЧВ мишей. У своїх висновках дослідники припустили, що деактивація мікроРНК може бути корисним методом лікування цього захворювання. Отже, мікроРНК-15 може брати участь у патогенезі СЧВ [21].

Вивчення ролі мікроРНК в епігенетичних процесах у хворих на СЧВ триває. Наразі дослідження показують використання інгібіції мікроРНК як новий підхід до лікування деяких поширеніх захворювань.

Отже, результати досліджень спонукають до подальшого вивчення ролі мікроРНК при аутоімунних захворюваннях, а терапія з використанням мікроРНК може мати значний вплив на їх перебіг, що потребує подальшого вивчення. Дослідження шляхів активації та пригнічення функції мікроРНК може мати важливі терапевтичні застосування, а також розкрити молекулярні й клітинні механізми, відповідальні за початок і прогресування ревматичних захворювань.

## Література

- Bartel D.P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 2004; vol. 116, no. 2: 281-297.
- Lee R.C., Feinbaum R.L., Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell*, 1993; vol. 75, no. 5: 843-854.
- Farh K.K.H., Grimson A., Jan C., et al. The widespread impact of mammalian microRNAs on mRNA repression and evolution. *Science*, 2005; vol. 310, no. 5755: 1817-1821.
- Eulalio A., Huntzinger E., Izaurralde E. Getting to the root of miRNA-mediated gene silencing. *Cell*, 2008; vol. 132, no. 1: 9-14.
- Ambros V. MicroRNA pathways in flies and worms: growth, death, fat, stress, and timing. *Cell*, 2003; vol. 113, no. 6: 673-676.
- Spizzo R., Nicoloso M.S., Croce C.M., Calin G.A. MicroRNAs in cancer. *Cell*, 2009; May 1; 137 (3): 586-586, e1.
- Pauley K.M., Cha S., Chan E.K.L. MicroRNA in autoimmunity and autoimmune diseases. *Journal of Autoimmunity*, 2009; vol. 32, no. 3-4: 189-194.
- Kitani A., Xu L. Regulatory T cells and the induction of IL-17. *Mucosal Immunol*. 2008 Nov; 1 (Suppl. 1): S43-6.
- Cooper G.S., Stroehla B.C. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*, 2003; vol. 2, no. 3: 119-125.
- Alevizos I., Bajracharya S.D., Alexander S., Turner R.J., Illei G.G. MicroRNA profiling of minor salivary gland identifies disease and inflammation biomarkers in Sjogren's syndrome patients. *Arthritis & Rheumatism*, 2009; vol. 60: S733-S734.
- Pauley K.M., Stewart C.M., Gauna A.E., et al. Altered miR-146a expression in Sjogren's syndrome and its functional role in innate immunity. *European Journal of Immunology*, 2011; vol. 41, no. 7: 2029-2039.
- Alevizos I., Alexander S., Turner R.J., Illei G.G. MicroRNA expression profiles as biomarkers of minor salivary gland inflammation and dysfunction in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2011; 63: 535-544.
- Dai Y., Huang Y.S., Tang M., et al. Microarray analysis of microRNA expression in peripheral blood cells of systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*, 2007; vol. 16, no. 12: 939-946.
- Tang Y., Luo X., Cui H., et al. MicroRNA-146a contributes to abnormal activation of the type I interferon pathway in human lupus by targeting the key signaling proteins. *Arthritis and Rheumatism*, 2009; vol. 60, no. 4: 1065-1075.
- Shen N., Liang D., Tang Y., et al. MicroRNAs – novel regulators of systemic lupus erythematosus pathogenesis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012; 8 (12): 701-709.
- Luo X.B., Yang W., Ye D.-Q., et al. A functional variant in MicroRNA-146a promoter modulates its expression and confers disease risk for systemic lupus erythematosus. *PLoS Genet*. 2011; 7 (6): e1002128. *Epub* 2011 Jun 30.
- Stagakis E., Bertsias G., Verginis P., et al. Identification of novel microRNA signatures linked to human lupus disease activity and pathogenesis: MiR-21 regulates aberrant T cell responses through regulation of PDCD4 expression. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2011; vol. 70, no. 8: 1496-1506.
- Wang G., Tam L.S., Li E.K.M., et al. Serum and urinary cell-free MiR-146a and MiR-155 in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*, 2010; vol. 37, no. 12: 2516-2522.
- Pan W., Zhu S., Yuan M., et al. MicroRNA-21 and microRNA-148a contribute to DNA hypomethylation in lupus CD4<sup>+</sup> T cells by directly and indirectly targeting DNA methyltransferase 1. *Journal of Immunology*, 2010; vol. 184, no. 12: 6773-6781.
- Zhao S., Wang Y., Liang Y., et al. MicroRNA-126 regulates DNA methylation in CD4<sup>+</sup> T cells and contributes to systemic lupus erythematosus by targeting DNA methyltransferase 1. *Arthritis and Rheumatism*, 2011; vol. 63, no. 5: 1376-1386.
- Yuan Y., Kasar S., Underbayev C., et al. Role of microRNA-15a in autoantibody production in interferon-augmented murine model of lupus. *Molecular Immunology*, 2012; vol. 52, no. 2: 61-70.

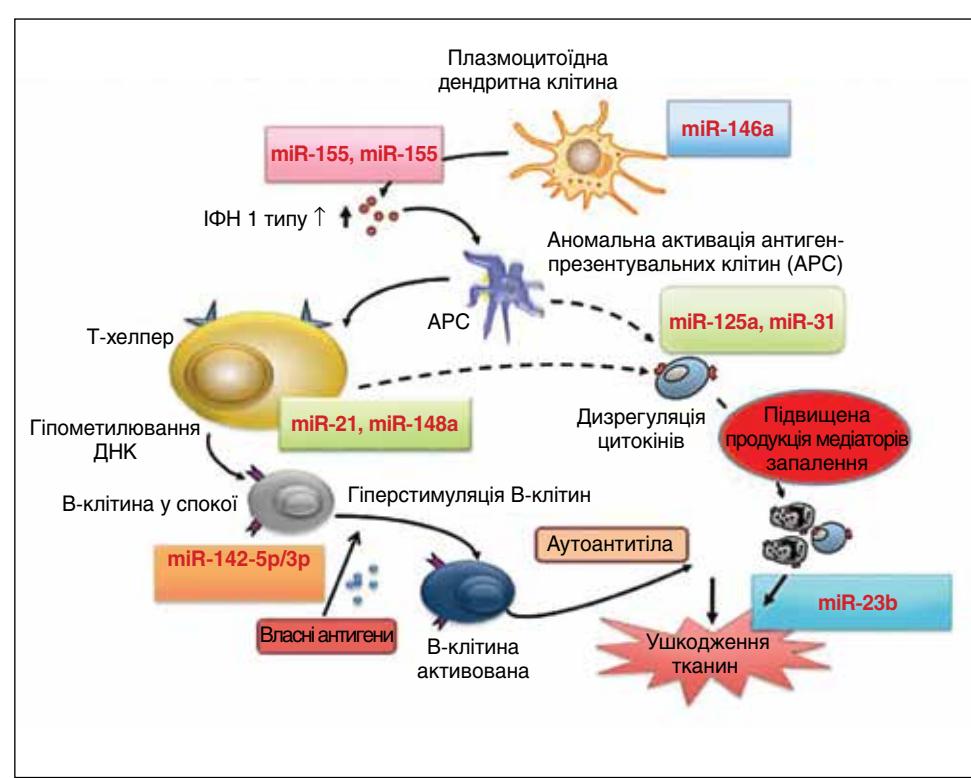


Рис. 2. Роль мікроРНК як нового регулятора патогенетичних зв'язків при СЧВ [15]

**J. Peters, A. Booth, Університет Шеффілда, Великобританія; R. Peters, Імперіал коледж, г. Лондон, Великобританія**

# Улучшение когнитивных функций на фоне терапии блокаторами кальциевых каналов: доказательства и клинический потенциал

## Введение

Согласно некоторым опубликованным данным прослеживается взаимосвязь между лечением блокаторами кальциевых каналов (БКК) и меньшим нарушением когнитивных функций у пациентов по сравнению с использованием других антигипертензивных препаратов (A. Fournier et al., 2009; K. Shah et al., 2009; R. Peters et al., 2014). В большинстве обсервационных исследований при анализе результатов не учитывали тип назначавшихся БКК, хотя в некоторых из них показаны преимущества дигидропиридиновых производных (S. Yasar et al., 2005). Исследования на животных продемонстрировали, что дигидропиридиновые БКК могут влиять на продукцию и клиренс амилоида в головном мозге (патологический субстрат болезни Альцгеймера). Другой возможный механизм влияния терапии БКК на когнитивные функции – защита нейронов от входящего избыточного потока ионов кальция, который может запускать процессы их апоптоза (A. Fournier et al., 2009; C. Bachmeier et al., 2011; D. Paris et al., 2011). В экспериментальных работах указанные положительные эффекты наблюдались при использовании нитрендипина, никардипина, леркандипина, нимодипина и некоторых других, редко применяемых БКК (C. Bachmeier et al., 2011; D. Paris et al., 2011; V. Nimmrich, A. Eckert, 2013).

С учетом того что антигипертензивная терапия назначается значительному проценту населения, этот эффект БКК заслуживает изучения. Целью нашего систематического обзора было оценить накопленные доказательства связи терапии БКК с динамикой когнитивных функций или частотой новых случаев деменции.

В обзор включали долгосрочные исследования антигипертензивной терапии, в которых были доступными для анализа результаты относительно влияния препаратов группы БКК на когнитивные функции пациентов. Участники исследования исходно не должны были иметь когнитивного дефицита или деменции. Только три статьи, найденные в базах данных, соответствовали критериям включения. Во всех трех исследованиях применялся БКК нитрендипин. Две публикации описывали результаты международного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования SYST-EUR (Systolic Hypertension in Europe) и его открытой продленной фазы (F. Forette et al., 1998; F. Forette et al., 2002).

## Дизайн исследований и характеристики пациентов

В исследование SYST-EUR включили 2418 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) на базе первичных и вторичных клинических центров 19 европейских стран. Нитрендипин назначали в дозе 10-40 мг/сут, при необходимости в комбинации с эналаприлом 2-20 мг/сут, гидрохлоротиазидом 12,5-25 мг/сут или обоими препаратами. Медиана двойной слепой фазы терапии составила 2 года, а медиана продленной фазы наблюдения с открытым приемом препаратов – 3,9 года.

Средний возраст пациентов составил 69,9 года в популяции SYST-EUR. В продленной открытой фазе исследования SYST-EUR медиана возраста участников составила 68 лет.

## Методы оценивания когнитивных функций

В исследовании SYST-EUR и его продленной фазе все участники исходно и ежегодно выполняли скрининговый мини-тест когнитивных функций – MMSE (Mini-Mental State Examination). Также регистрировались все новые случаи деменции.

## Исходы

По результатам исследования SYST-EUR, наблюдалась меньшая частота новых случаев деменции на фоне антигипертензивной терапии нитрендипином: 7,7 на 1000 пациенто-лет в группе плацебо и 3,8 на 1000 пациенто-лет в группе БКК. Этот результат повторился в ходе открытой продленной фазы: относительный риск развития деменции у пациентов, которые принимали нитрендипин, составил 0,43 (95% доверительный интервал 0,25-0,74), то есть терапия нитрендипином снижала этот риск на 57%.

## Оценка качества доказательств

В двух исследованиях для проверки гипотез применялся адекватный, хотя не во всем идеальный дизайн с рандомизацией и двойным ослеплением. Открытая фаза SYST-EUR, в которой применялся когортный дизайн, скорее является дополнением для детализации основных результатов, чем самостоятельным обсервационным исследованием.

Следует отметить, что двойная слепая фаза исследования SYST-EUR была остановлена досрочно в связи с убедительным преимуществом антигипертензивной терапии на основе нитрендипина по запланированным сердечно-сосудистым конечным точкам. При этом длительность наблюдения оказалась достаточной, чтобы накопить определенное количество случаев деменции. Их было слишком мало для статистической обработки, но в ходе открытой продленной фазы результат повторился, что позволило рассчитать суммарный относительный риск развития деменции и установить преимущество терапии нитрендипином.

В исследовании SYST-EUR применялись поправки на другие вмешивающиеся факторы в пропорциональном регрессионном анализе Кокса. Ни одна из характеристик пациентов не оказывала влияние на частоту случаев деменции. Вместе с тем ценность данного статистического метода в отношении такого исхода, как деменция, остается дискутабельной в связи со скрытым развитием этого состояния в течение многих лет.

## Обсуждение и перспективы

Доказательства дополнительной пользы нитрендипина в виде профилактики новых случаев деменции при наблюдении адекватной длительности фактически представлены только двойным слепым исследованием SYST-EUR и его открытой продленной фазой.

Исследования на животных указывают на наличие положительных прокогнитивных эффектов у некоторых представителей класса БКК, однако клинических доказательств пока не достаточно, чтобы сделать определенные выводы. Из всех изучавшихся в экспериментах БКК только для нитрендипина на сегодняшний день имеются данные о снижении частоты развития деменции у человека. Клинические доказательства имеются для нимодипина, однако согласно данным систематического обзора в рамках Кохрановского сотрудничества этот БКК изучался только в качестве терапии уже диагностированной деменции (J. Birks et al., 2002). Широко используемые в кардиологии амлодипин и нифедипин не проявили полезных прокогнитивных эффектов в экспериментальных исследованиях (C. Bachmeier et al., 2011; D. Paris et al., 2011). В канадском исследовании прием нифедипина ассоциировался с повышенным риском снижения когнитивных функций (Canadian Study of Health and Ageing, C. Maxwell et al., 1999).

Принимая во внимание экспериментальные и клинические данные в отношении положительного влияния нитрендипина на когнитивные функции, мы считаем необходимым проведение дальнейших исследований по изучению закономерностей влияния БКК на когнитивную сферу пациентов, которым

они назначаются. Поскольку в стареющей популяции прогнозируется рост случаев когнитивного дефицита и заболеваемости деменцией, важно изучить возможности использования этих полезных свойств БКК и, возможно, пересмотреть рекомендации по выбору антигипертензивных препаратов с учетом их влияния на когнитивные функции.

*Therapeutic Advances in Chronic Disease, 2015; 6 (4): 160-169.*

Сокращенный перевод с англ.

Дмитрия Молчанова

3y

## Справка «ЗУ»

В Украине нитрендипин представлен европейским производителем «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.с.» под названием Нитресан в таблетках по 10 и 20 мг. Нитрендипин является селективным БКК дигидропиридинового типа с преимущественным действием на периферические сосуды. Основной эффект – гипотензивный, в связи с чем препарат показан для лечения пациентов с эссенциальной гипертензией. Также нитрендипин проявляет антиангинальные и нефропротекторные свойства. Может применяться как самостоятельно, так и в комбинациях с другими антигипертензивными средствами, преимущественно ингибиторами АПФ и диуретиками.



# Нітресан

нітрендіпін

Селективний блокатор кальцієвих каналів 1,4-дигідропіридинового типу<sup>1</sup>

Зниження ризику інсультів у пацієнтів похилого віку з АГ на 42%<sup>2</sup>

Зниження ризику деменції у пацієнтів похилого віку з АГ на 55%<sup>3</sup>



Нітресан  
нітрендіпін  
20 мг [сердце]  
30 таблеток  
НІТРЕСАН  
нітрендіпін  
10 мг [сердце]  
30 таблеток  
ПРО.МЕД.ЦС Прага а.с.  
Виробник: ПРО.МЕД.ЦС Прага а.с. | 11050 МЕД.ЦС Прага а.с.  
1. Апельсон Ф.А. и др. Аналітичний дослід Нітресан: результати дослідження впливу на когнітивну функцію у пожилого населення з хронічною артеріальною гіпертензією. Зарубіжний медичний журнал. 1997; Sep 12: 291-298. PMID: 937 - 94. J. Forette, et al. The Canadian Study of Health and Ageing. Arch Intern Med. 1992 Oct 12; 152(18): 1049-1052.

Інформація про лікарський засіб для міжвидових і фармацевтичної ефективності  
для реопозиціонування на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

За додатковою інформацією звертатися в Представництво «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.с.» в Україні.  
ДМДЦС, м. Київ, вул. Межигірська, 7/16. Тел.: +38 044 304 57 59, e-mail: info@promedcs.ua, www.promedcs.ua



# Мельдоний при сердечно-сосудистых и метаболических заболеваниях: новые механизмы действия и перспективы клинического применения

**Мельдоний – популярный кардиопротектор, антиишемическое действие которого обычно связывают с ингибиением биосинтеза L-карнитина и оптимизацией путей получения энергии клетками. Исследования последних лет показывают, что терапевтический потенциал этой удивительной молекулы еще не до конца раскрыт. В данном обзоре рассмотрены менее известные клиницистам, но перспективные для клинической практики механизмы действия мельдония, которые могут быть использованы при лечении сердечной недостаточности, инфаркта миокарда (ИМ), аритмий, атеросклероза и сахарного диабета (СД).**

L-карнитин участвует в переносе жирных кислот (ЖК) на внутренние мембранные митохондрий, где происходит их окисление с образованием АТФ. Мельдоний ограничивает биодоступность карнитина, в результате чего интенсивность β-окисления ЖК в митохондриях снижается в пользу усиления метаболизма глюкозы. Аэробный гликолиз является наиболее эффективным путем продукции АТФ при дефиците кислорода, и это способствует выживанию кардиомиоцитов в условиях ишемии и гипоксии. Снижение уровня L-карнитина также сопровождается снижением внутриклеточной концентрации недоокисленных токсичных метаболитов ЖК – длинноцепочечных ацилкарнитинов и триметиламина-N-оксида – ТМАО (M. Dambrova et al., 2016).

Изначально карнитин-подавляющий эффект мельдония связывали с его свойством ингибировать последний фермент в цепочке биосинтеза L-карнитина – γ-бутиробетаингидроксилазу. Позже выяснилось, что мельдоний также способен ингибировать катион / карнитиновый транспортный протеин 2 типа (OCTN2) – транспортер L-карнитина в почках (M. Spaniol et al., 2001). Ингибирование OCTN2 в почках под действием мельдония ограничивает поступление L-карнитина из плазмы крови в ткани и усиливает его выведение с мочой, как показано на рисунке (J. Kuka et al., 2012). Недавно было продемонстрировано, что ингибирование OCTN2 является более эффективным механизмом снижения биодоступности L-карнитина и что это свойство мельдония играет важную роль в ограничении размеров ИМ при острой ишемии (E. Liepinsh et al., 2014).

В условиях ишемии мельдоний предотвращает снижение экспрессии протеинов  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы саркоплазматического ретикулума, которая является ионным насосом, отвечающим за депонирование кальция. Этот эффект доказан в экспериментальных исследованиях и имеет прямое отношение к терапии сердечной недостаточности (Y. Hayashi et al., 2000). Устранение перегрузки кардиомиоцитов кальцием реализуется в клинические эффекты – предупреждение аритмий, нарушений сократимости и расслабления миокарда (M. Dambrova et al., 2002).

В последние годы установлено, что при метаболизме L-карнитина, поступающего с пищей, под действием кишечной микрофлоры образуется ТМАО, и доказана связь этого метаболита с развитием атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (R.A. Koeth et al., 2013). Мельдоний не влияет на бактериальный транспорт L-карнитина, однако препятствует образованию триметиламина – ТМА (предшественника ТМАО), вероятнее всего, посредством ингибирования бактериального фермента карнитиноксигеназы (рис.) (J. Kuka et al., 2014).

Уменьшение биодоступности L-карнитина под действием мельдония стимулирует основные ферменты аэробного окисления глюкозы. Этот эффект не только обеспечивает «переключение» путей образования АТФ на энергетически более выгодный гликолиз, что имеет важное значение при лечении ишемической болезни сердца (ИБС), но и играет важную роль в повышении чувствительности периферических тканей к действию инсулина, что является перспективным направлением терапии СД 2 типа. Растет число работ, в которых показано, что доступность недоокисленных метаболитов ЖК – ацилкарнитинов – определяет баланс между метаболизмом ЖК и глюкозы и может иметь важное значение в развитии инсулинорезистентности (M.G. Schooneman et al., 2013; M. Makrecka et al., 2014). Мельдоний на сегодняшний день является единственным препаратом, одобренным для клинического использования, который снижает биодоступность ацилкарнитинов. Предполагается, что этот механизм лежит в основе противодиабетического эффекта мельдония (M. Dambrova et al., 2016).

На рисунке обобщены биохимические механизмы кардиопротективного действия мельдония.

Ингибирование OCTN2 в почках под действием мельдония ограничивает поступление L-карнитина из плазмы крови в ткани и усиливает его выведение с мочой. Снижение биодоступности L-карнитина ограничивает образование токсичных ацилкарнитинов под действием карнитин-пальмитоилтрансферазы (CPT1). Кроме того, мельдоний нарушает образование ТМА из L-карнитина и стимулирует почечную экскрецию его проатерогенного метаболита ТМАО, который образуется под действием флавоносодержащих монооксигеназ (FMO) кишечной микрофлоры. Снижение концентраций ацилкарнитинов и ТМАО определяет кардиопротективные, антиатеросклеротические и противодиабетические эффекты мельдония.

## Фармакологические эффекты мельдония

### Сердечно-сосудистые заболевания

Кардиопротективные эффекты мельдония хорошо изучены на моделях ИМ и сердечной недостаточности у животных. Эксперименты подтвердили, что терапия мельдонием способствует сохранению продукции АТФ в условиях гипоксии за счет оптимизации энергетического метаболизма (E. Liepinsh et al., 2013), ограничивает расширение зоны ИМ без влияния на гемодинамику (C. Sesti et al., 2006), предотвращает ишемические и реперфузионные аритмии (N.N. Aye et al., 2000; R. Vilskerst et al., 2009), замедляет темпы постинфарктного ремоделирования камер сердца и формирования сердечной недостаточности (Y. Hayashi et al., 2000).

В нескольких клинических исследованиях оценивали эффективность мельдония при лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН). Так, M.E. Стаценко и соавт. (2007) изучали эффекты мельдония, который назначали дополнительно к базисной терапии пациентов с ХСН и СД 2 типа в постинфарктный период. На фоне приема мельдония отмечали улучшение симптоматики ХСН, что позволило перевести пациентов в низший функциональный класс (ФК), увеличение пройденного расстояния в тесте 6-минутной ходьбы, тенденцию к нормализации диастолической функции и повышение фракции выброса левого желудочка.

Результаты клинических исследований у пациентов с хронической ИБС (стабильной стенокардией) указывают на то, что прием мельдония в дозе 1000 мг/сут в составе комплексной терапии уменьшает частоту приступов стенокардии и потребность в короткодействующих нитратах, повышает толерантность к нагрузкам и в конечном счете улучшает качество жизни пациентов (V. Dzerve et al., 2010).

### Метаболический синдром и СД

Дозозависимый эффект снижения уровня глюкозы в плазме крови без повышения уровня инсулина в результате терапии мельдонием наблюдался в экспериментальных исследованиях на модели СД 2 типа (E. Liepinsh et al., 2009). Лечение мельдонием также предотвращало ассоциированную с СД эндотелиальную дисфункцию и потерю болевой



Рис. Кардиопротективные эффекты мельдония  
(адаптировано по M. Dambrova и соавт., 2016)

чувствительности вследствие диабетической нейропатии. Введение мельдония в течение 6 нед крысам со стрепто-зотоциновым СД 1 типа ассоциировалось с улучшением гликемического статуса, снижением содержания гликозилированного гемоглобина и частоты случаев развития нейропатии (J. Sokolovska et al., 2011).

На экспериментальной модели ожирения и инсулинерезистентности сравнивали метаболические эффекты мельдония и метформина – сахароснижающего препарата первой линии для лечения СД 2 типа (E. Liepinsh et al., 2011). Мельдоний не уступал метформину по способности снижать уровень глюкозы у экспериментальных животных после кормления и натощак. Оба препарата сопоставимо уменьшали инсулинерезистентность. Более того, комбинация мельдония с метформином проявляла синергичное действие, снижая концентрацию инсулина в плазме крови и повышая содержание гликогена в печени в большей степени, чем оба препарата по отдельности. Стимуляция депонирования гликогена свидетельствует о повышении чувствительности печечночной ткани к инсулину, что имеет ключевое значение в терапии СД 2 типа. Кроме того, комбинированная терапия предотвращала увеличение массы тела, а мельдоний сглаживал такой побочный эффект метформина, как лактатацидоз. Эти данные указывают на двойное преимущество мельдония у пациентов с коморбидностью сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа.

### Выводы

1. Терапия мельдонием способствует адаптации энергетического обмена кардиомиоцитов к условиям ишемии/гипоксии, ограничивает зону инфаркта и противодействует патологическому ремоделированию сердца.

2. Дополнительным преимуществом мельдония является ингибирование образования проатерогенного фактора ТМАО под действием ферментов кишечной микрофлоры, что может сдерживать прогрессирование атеросклероза.

3. Снижение концентрации ацилкарнитинов под влиянием терапии мельдонием лежит в основе повышения чувствительности тканей к действию инсулина и имеет важное значение при лечении пациентов с коморбидным СД.

4. Экспериментальные и клинические исследования подтверждают эффективность мельдония в комплексной терапии ИБС, ХСН и СД 2 типа.

### Справка «ЗУ»

Единственный препарат мельдония, произведенный в Германии, на рынке Украины представляет компания Nikopharm. Милдрокард-Н выпускается в новаторских полимерных ампулах по 100 мг/мл по 5 мл в ампуле. Показания к применению Милдрокард-Н в кардиологии включают такие заболевания, как стабильная стенокардия напряжения, ХСН (I-III ФК по NYHA), кардиомиопатия, функциональные нарушения деятельности сердца и сосудистой системы. Применение препарата не предусматривает специального приготовления перед введением. Полиэтиленовые ампулы обеспечивают высочайший уровень стерильности, а следовательно, безопасности. Нет необходимости в дополнительной игле для забора препарата из ампул ввиду наличия у них головки Luer, сводящей к минимуму риск микробного заражения при наборе лекарственного препарата шприцем. Рекомендуемая доза – 500-1000 мг (5-10 мл раствора) в сутки, однократно или за две инъекции. Максимальная суточная доза составляет 1000 мг. Продолжительность курса лечения – 4-6 нед. Курс можно повторять 2-3 раза в год.



№ UA/10376/01/01 от 19.12.2014 до 19.12.2019

Подготовил Дмитрий Молчанов

# Навчання крізь усе життя. Як зміниться система підготовки українських медиків?

За результатами парламентських слухань «Медична освіта в Україні: погляд у майбутнє», 22 березня, м. Київ

Освіта без роздумів – марна, а міркування без освіти – небезпечні.  
Конфуцій

**Медицина – це професія, яка передбачає безперервне навчання протягом цілого життя. Кількість інформації у вказаній царині збільшується в геометричній прогресії. Доволі швидко медицина еволюціонувала від лікування сушеною жаб'ячою печінкою та таємних розтинів до вирощування стовбурових клітин і нанотехнологій. Проте, щоб стати фахівцем екстракласу або віртуозним хірургом, відмінних теоретичних знань з топографії нервів, судин, фізіологічних процесів недостатньо – потрібні людяність, інтелігентність, порядність, а ще – дні, роки, десятиліття практики. Саме на це орієнтована нова парадигма медичної освіти, яку обговорювали профільні експерти, члени Комітету Верховної Ради України (ВРУ) з питань охорони здоров'я (далі – Комітету), представники Міністерства охорони здоров'я (МОЗ), керівництво провідних вітчизняних медичних вищих навчальних закладів (ВНЗ) під час парламентських слухань.**



«Реформа медицини, що базується в тому числі й на медичній освіті, – пріоритетне завдання як для виконавчої, так і для законодавчої влади, – зазначила **перший заступник голови ВРУ Ірина Геращенко**, розпочинаючи зустріч. – Знаковою подією є те, що вперше за 10 років (!) український парламент проводить захід, присвячений питанням медичної освіти».

«Нешодавно уряд схвалив пакет нормативних актів та ініціював законопроекти, які після затвердження увімкнуть «зелене світло» реформі системи охорони здоров'я (СОЗ). Мається на увазі новий механізм фінансування медичних послуг і лікарських засобів за рахунок бюджетних коштів. 1 квітня повинна запрацювати система реімбурсації ліків і референтного цінування через систему державного солідарного медичного страхування (наразі процес стартував. – **Прим. авт.**). Сподівається, що, попри величезний спротив та нерозуміння, ці загальносвітові тенденції вдастся реалізувати в Україні (зокрема, вже оновлено Національний перелік основних лікарських засобів). 22 березня рішенням Кабінету Міністрів України (КМУ) затверджено межі госпітальних округів у перших 13 областях, – відзвітував **Павло Розенко, віце-прем'єр-міністр України**. – Реформа СОЗ потребуватиме зміни мислення та сталах стереотипів, переходу від нинішньої патерналістської до ринкової моделі, підготовки медиків нової генерації. І роль медичної освіти в цьому є неоціненною».

Для кожної країни світу характерні певні особливості щодо системи організації медичної освіти та термінів навчання. Однак, на думку **Ольги Вадимівни Богомолець, голови Комітету**, сучасні вітчизняні програми підготовки майбутніх медиків повинні ґрунтуватися на вимогах європейських протоколів і стандартів лікування: «Обов'язковим є опанування майбутніми лікарями навичок роботи із сучасним лікувально-діагностичним обладнанням та доповнення програм до- і післядипломної підготовки використанням сучасних телемедичних технологій, що дозволить спеціалістам навчатися і працювати в єдиному професійному європейському просторі. Відомий ревматолог М.П. Кончаловський, наш земляк, сказав: «Можна бути поганим письменником, слабким художником, бездарним актором, але бути поганим лікарем – це злочин». А якість підготовки фахівців визначає саме система медичної освіти».

## Фундаментальні положення

На недоліках медичної освіти в Україні й варіантах їх усунення зупинився **Олександр Володимирович Лінчевський, заступник міністра охорони здоров'я**. «Як кажуть в американській морській піхоті, «жодне тренування та навчання не можуть ліквідувати дефект відбору». Сьогодні до медичних ВНЗ вступають абітурієнти з відверто низьким проходідним балом. Лікар – моральний та освітній авторитет, що виключає будь-які компроміси стосовно якості знань майбутнього фахівця. Необхідно встановити мінімальний поріг результату зовнішнього незалежного оцінювання (ЗНО) для вступу до ВНЗ на рівні 150 балів (незалежно від форми навчання). До медичних ВНЗ мають вступати найкращі! Також я вважаю, що показники дефіциту медичних кадрів гіперболізовані: відповідно

до прогнозів, у 2019 р. він становитиме 18,6 тис. осіб, що зіставно з обсягом випуску лікарів у США. Попри щорічне збільшення видатків на систему освіти (за останні 3 роки – на  $\frac{2}{3}$ ), обсяги фінансування, виділені на кожного студента, є неприйнятно низькими та негативно впливають на якість навчання. Держава готове надмірну кількість лікарів, що спричиняє «зачароване коло»: надлишок медиків → відтік кадрів → ліквідація останнього збільшенням обсягу державного замовлення. Варто усвідомити, що найкращі способи усунути брак медичних кадрів – поліпшити умови праці та підвищити заробітну плату. Це аксіома! Потрібно скоротити обсяги державного замовлення з метою збільшення обсягів фінансування кожного студента, запровадити відкритий конкурс, встановити вартість навчання за кошти юридичних/фізичних осіб на рівні не меншому, ніж такий для держави. Викликає занепокоєння рівень викладацьких кадрів: конкурентоздатних вітчизняних наукових робіт, які активно цитуються у світі, обмаль. Буденними є плагіат, фальсифікація, академічна недоброчесність. Протягом останніх 3 років лише один такий випадок завершився позбавленням наукового ступеня. Проблемою також є недостатнє знання викладачами англійської мови. Сьогодні медична наука не пишеться кирилицею, її офіційна мова – англійська. У 2017 р. МОЗ разом із Центром тестування та Національною радою медичних екзаменаторів США планує удосконалити систему ліцензійних іспитів «Крок», доповнивши їх оцінюванням професійних компетенцій за західними стандартами (IFOM, OSCE). Варто впровадити фінансування післядипломної медичної освіти за принципом «гроші йдуть за слухачем, за курсантом»; надати лікарів можливість самостійно обирати, де підвищувати кваліфікацію; дозволити визнання міжнародних тренінгів та онлайн-курсів; переглянути систему нарахування балів (кредитів). Як говорив Сократ, секретом справжньої зміни є концентрація енергії не на війні зі старим, а на створенні нового», – підsumував доповідач.

Питання реформи державного фінансування вищої освіти розглянув **Володимир Віталійович Ковтунець, перший заступник міністра освіти і науки**. Сьогодні на освіту виділяється 5-7% ВВП, що відповідає середньому показнику в європейських країнах, у той же час частка витрат на вищу ланку в Україні значно більша. «Коли ми проаналізували стан вищої освіти, результат шокував: найбільше коштів витрачається на підготовку гуманітаріїв (в 1,5 раза більше, ніж на інженера, водночас у світі видатки на навчання фармацевта, ветеринара, медика в 3-4 рази вищі порівняно з такими на гуманітаріїв). Також існує невідповідність між видатками на навчання з бюджету й оплатою за кошти юридичних та фізичних осіб – контрактна підготовка коштує в середньому в 1,5-2 рази менше, ніж бюджетна. Спостерігається суттєве обмеження автономії медичних ВНЗ, що досі лишаються бюджетними установами. Сама філософія фінансування є хибною: ми утримуємо заклад, тоді як за Конституцією повинні оплачувати здобуття освіти громадянином. Унаслідок цього між ВНЗ практично відсутня конкуренція, вони не мотивовані ефективно використовувати кошти, оскільки жодних переваг не отримають, – констатував В.В. Ковтунець. – ВНЗ повинні фінансуватися за результатами діяльності (performance-based funding), отримати реальну фінансову автономію. Зміни в освіті передбачають непопулярні кроки, зокрема зменшення обсягів державного замовлення.

Зараз відповідно до законодавства воно становить не менше 50% випуску середньої школи, але реально можливо профінансувати лише 35-40%. У разі підготовки спеціалістів за державним замовленням необхідно використовувати формулу, що передбачає взаємну відповідальність. Якщо випускник не погоджується працювати за призначенням, витрачені на підготовку кошти переводяться в кредит на 10-15 років (3%). Планується запуск в експериментальному режимі сучасної системи кредитування для здобуття вищої освіти. Говорячи про міжнародну співпрацю, неможливо не відзначити той факт, що претензій до якості вітчизняної вищої освіти в наших іноземних партнерів з кожним роком стає дедалі більше. Попри існуючу складноті, заслуговує на увагу позитивний момент – розширення географії контингенту студентів, серед яких не лише представники країн Середнього та Близького Сходу, Африки, а й все частіше – мешканці Європи».

Потужним стимулом до еміграції за кордон українських спеціалістів є дефіцит лікарів у країнах Європейського союзу (ЄС), що наближається до 230 тис. Причини глобальної кризи кадрових ресурсів, окрім їх нестачі, – невідповідність між компетенціями, потребами й фінансами; дисбаланс на ринку праці; гендерна стратифікація; домінування стаціонарної допомоги над амбулаторною; професійний сепаратизм (приміром, кількість спеціальностей в Україні досягла майже 130, причому є такі, за якими взагалі ніхто не працює), і т. ін. Ключові вектори майбутніх змін окреслив **Юрій Васильович Вороненко, ректор Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика (м. Київ)**.

Система підготовки медичних працівників передбачає 3 етапи: додипломна освіта, післядипломна освіта (інтернатура, резидентура, цикли спеціалізації), безперервний професійний розвиток, що триває все життя. Близькими до цієї універсальної моделі є схеми підготовки медичних сестер, фельдшерів, парамедиків, провізорів, фармацевтів, військових медиків.

«Центральне місце в навчальному процесі займає інтернатура, адже саме тут майбутній лікар обирає спеціальність та здобуває право на практику. Сьогодні інтернатура перестала бути формою навчання лише за базовими спеціальностями – учораши випускники стають нейрохірургами, урологами, клінічними онкологами. При цьому порушується принцип справедливості у виборі спеціальності: студенти, що навчаються за бюджетним замовленням, отримують здебільшого непrestижні спеціальності (сімейний лікар, терапевт, патологоанатом тощо), тоді як контрактники (у т. ч. зовсім не найкращі) здобувають фах дерматологів, акушерів-гінекологів, урологів. Тривалість та якість підготовки медичних спеціалістів не відповідають європейським вимогам. На сьогодні  $\frac{2}{3}$  лікарів працюють за 16 базовими спеціальностями (як правило, на первинному і вторинному рівнях медичної допомоги) і тільки  $\frac{1}{3}$  – за 111 т. зв. вузькими. Видається раціональним залишити в інтернатурі лише 12 основних спеціальностей. МОЗ може визначати квоти за кожною та розподіляти їх між ВНЗ. Вступ до інтернатури варто зробити конкурсним, аби усунути несправедливість щодо бюджетників і контрактників (вибір спеціалізації в інтернатурі за бюджетні кошти залежатиме лише від якості навчання і перемоги в конкурсі). Потреби первинного і вторинного рівнів медичної допомоги

Проводження на стор. 56.

## Навчання крізь усе життя.

### Як зміниться система підготовки українських медиків?

**Продовження. Початок на стор. 55.**

вдається повністю забезпечити після 2-3 років інтернатури. Питання з вузькими спеціальностями вирішить резидентура. Близько 25% лікарів після інтернатури зможуть за електронним конкурсом вступати до резидентури (триватиме 2 роки) на виділені МОЗ бюджетні місця за кожною спеціалізацією. Разом із тим близько 60 спеціальностей не увійдуть ні до інтернатури, ні до резидентури. Деякі з них – ультразвукова діагностика, дієтологія, ендоскопія – необхідні для СОЗ (розглядається питання підготовки таких фахівців на циклах спеціалізації та в перспективі – у резидентурі), частина на сьогодні не затребувана (суднова медицина, авіаційна та космічна медицина, лабораторні дослідження хімічних факторів навколошнього середовища тощо). Запропонована модель доволі гнучка і дозволяє бажаючим завершити освіту та розпочати практичну діяльність після будь-якого етапу, а не безперервно навчатися протягом 4-5 років після закінчення ВНЗ. Пропонується ввести професійне ліцензування кожного фахівця під час отримання ним нової спеціальності замість архічних кваліфікаційних категорій, які давно втратили свою стимулювальну та мотиваційну функцію. До ліцензування доцільно залучати професійні громадські об'єднання (ГО), кожні 5 років здійснювати атестацію щодо можливості продовження дії ліцензії за умови щорічного накопичення лікарем навчальних балів. Доцільно осучаснити перелік і значимість різних форм підвищення кваліфікації,крім традиційних передаєтсаційних циклів та тематичного вдосконалення (акредитовані майстер-класи, тренінги, освіту через дистанційні освітні ресурси, у тому числі й зарубіжні). Для моніторингу безперервного професійного розвитку варто створити в країні національний реєстр-портфоліо лікарів», – зозвучив професійне бачення Ю.В. Вороненко.

#### Вища медична освіта

##### Довідка «ЗУ»

- У травні 2005 р. Україна підписала Болонську декларацію (м. Берген, Норвегія) і стала офіційним учасником Болонського процесу (запроваджено кредитно-модульну систему організації навчального процесу, систему рейтингового оцінювання і т. ін.).
- У підпорядкуванні МОЗ знаходяться 17 ВНЗ IV рівня акредитації (без урахування АР Крим): 12 медичних університетів і академій, 1 фармацевтичний університет, 1 стоматологічна академія, 3 академії післядипломної освіти.
- У медичних та фармацевтических ВНЗ здобувають освіту майже 66 тис. студентів (24,3 тис. – державне замовлення, 41,4 тис. – контрактна форма навчання).
- Щороку випускається близько 10 тис. спеціалістів.
- Підготовка за спеціальностями «Стоматологія», «Медицина», «Фармація» здійснюється також на медичних факультетах Сумського, Харківського, Ужгородського та Чорноморського національних університетів, які підпорядковані Міністерству освіти та науки.
- Власну систему медичної освіти мають Збройні сили України (ЗСУ).
- Щорічні державні видатки на галузь освіти становлять 2 млрд грн.

**Ярослав Володимирович Цехмістер, перший проректор Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця,** порушив проблемні питання у сфері вищої медичної освіти в Україні: «Закон України «Про вищу освіту» чітко визначає принцип автономії ВНЗ, їхню фінансову незалежність, гарантує створення університетських лікарень. Клінічними базами медичних університетів є переважно державні та комунальні заклади охорони здоров'я (ЗОЗ). На жаль, продовжуються намагання державних адміністрацій отримати плату за оренду та комунальні послуги з бюджетів ВНЗ. Положення про університетську клініку стало знаковою подією для вирішення цієї проблеми». Я.В. Цехмістер заявив про підтримку керівництвом НМУ ім. О.О. Богомольця таких ініціатив МОЗ: щодо створення на базі комунальних ЗОЗ університетських лікарень при сприянні місцевих органів виконавчої влади; зменшення обсягу державного замовлення та підвищення прохідного балу ЗНО з профільного предмета «Біологія»; внесення до кваліфікаційних характеристик викладачів володіння англійською мовою на рівні B2; підвищення якості тестів для іспитів «Крок»; запровадження іспиту USMLE (для отримання медичної ліцензії США); створення сертифікованих центрів розвитку клінічних навичок

з обов'язковими об'єктивно-структурзованими клінічними іспитами.

На ролі університетських клінік як інструменту в підготовці лікарів на сучасному етапі наголосив і **Валерій Миколайович Запорожан, ректор Одеського національного медичного університету (ОНМУ)**: «Лікаря «завтрашнього дня» неможливо підготувати на обладнанні вчорашнього дня. У розвинених країнах світу при медичних університетах створюються клініки. Уже понад 13 років університетська клініка функціонує на базі ОНМУ. Створення університетських клінік передбачено й Законом «Про вищу освіту». На мою думку, першочерговими завданнями щодо модернізації системи підготовки медичних кадрів є відкриття в кожному профільному ВНЗ університетських клінік і симуляційних центрів; законодавче вирішення питання стосовно безконтрольного розміщення кафедр університетів на базі ЗОЗ; імплементація можливостей щодо автономії ВНЗ, передбачених Законом «Про вищу освіту», у повному обсязі».



На дефіцит військових медиків у ЗСУ звернув увагу присутніх **Валерій Леонідович Савицький, начальник Української військово-медичної академії (УМВА)**: «Підготовка санітарних інструкторів, що здійснюється за сучасними стандартами і вимогами НАТО у 169-му навчальному центрі Сухопутних військ ЗСУ (с. Десна на Чернігівщині), забезпечує потреби лише на 30%. Система підготовки фельдшерів була фактично зруйнована після розформування військово-медичної філії у Львівському медичному коледжі. Сьогодні у вигляді експерименту підготовка фельдшерів відбувається в Дніпрівському базовому медичному коледжі, Одеському обласному базовому медичному училищі, Первому Київському медичному коледжі, Вінницькому медичному коледжі ім. акад. Д.К. Заболотного, Київському медичному коледжі ім. П.І. Гаврося, Черкаському медичному коледжі (з 2016 р. – Черкаська медична академія), Чернівецькому медичному коледжі. Після укладання договору випускники коледжів, які виявили бажання, продовжують навчання в УМВА та отримують первинні військові звання. Позитивним моментом є відновлення роботи військових кафедр на базі ВНЗ. Недоукомплектованість лікарських посад на сьогодні, на перший погляд, незначна, проте для ЗСУ вона критична: приблизно 500 фахівців (250 лікарів загальної практики (переважно у військових підрозділах), 84 хірурги, 72 анестезіологи, 52 терапевти, 18 стоматологів і т. д.). На жаль, УМВА, щорічний набір якої становить близько 100 слухачів, не спроможна забезпечити потреби ЗСУ. Ми змушені звертатися до цивільної СОЗ, аби ліквідувати кадровий дефіцит за рахунок мобілізації. Варто приділяти увагу і формуванню та перепідготовці діючого резерву військово-медичної служби на випадок тотальної мобілізації. На жаль, бойові дії на Сході держави довели, що за освітньо-кваліфікаційним рівнем керівники цивільних ЗОЗ не готові до управління лікарнями в умовах їх переведення на воєнний стан. Слід розглянути можливість запровадження обов'язкового проходження військових навчальних зборів кандидатами на посади головних лікарів та їх заступників не нижче рівня центральної районної лікарні та щорічних тижневих курсів з організації медичного забезпечення».

#### Підготовка працівників для фармацевтичної галузі

##### Довідка «ЗУ»

- Підготовка фармацевтических кадрів здійснюється в Національному фармацевтичному університеті (НФаУ) і на базі 15 факультетів ВНЗ (за спеціальністю

«Фармація»), 6 факультетів ВНЗ (за спеціальністю «Промислова фармація»).

• Спеціалістів середньої ланки (фармацевтів) готують 30 ВНЗ I-II рівнів акредитації (медичні училища, коледжі) та 2 фармацевтичні коледжі (на базі НФаУ та Житомирський базовий фармацевтичний коледж ім. Г.С. Протасевича).

До введення в дію постанови КМУ від 29 квітня 2015 р. № 266 «Про затвердження переліку галузей знань і спеціальностей, за якими здійснюється підготовка здобувачів вищої освіти» існували галузі знань «Фармація» та 4 спеціальності («Фармація», «Клінічна фармація», «Технологія косметичних засобів», «Технологія фармацевтичних препаратів»). Несподіванкою для фармацевтичної спільноти стала постанова КМУ від 1 лютого 2017 р. № 53, відповідно до якої 2 різновекторні спеціальності об'єднані в одну («Фармація, промислова фармація»).

Дискусійні нововведення потрапили в поле зору **Валентина Петровича Черних, ректора НФаУ**: «Україна є фармацевтичною державою, понад 500 тис. громадян нахиляється та працюють у різних установах фармацевтичної галузі. Наразі відбувається процес гармонізації спеціальностей з такими в ЄС, відповідно, іхня кількість скорочується. При цьому напрям «Фармація» існує практично у всіх країнах світу та забезпечує підготовку провізорів для аптечних мереж, а «Промислова фармація» – ексклюзивна спеціальність, доступна лише в державах, які мають потужну фармацевтичну галузь та велику кількість фармацевтичних підприємств (на пострадянському просторі – лише в Україні, де розташовано понад 140 заводів). Неприпустимим є об'єднання вказаних спеціальностей, оскільки це абсолютно різні професії. Враховуючи активне виконання досліджень для перевірки біоеквівалентності генеріків (а їх на вітчизняному ринку >90%), неприйнятним є скорочення обсягу підготовки і таких затребуваних спеціалістів, як клінічні фармакологи».

**Володимир Григорович Костюк, операційний директор ПАТ «Фармак»,** запевнив, що підготовка фахівців за спеціальністю «Промислова фармація» – запорука забезпечення конкурентоспроможності вітчизняних фармацевтичних підприємств і, відповідно, доступності лікарських засобів для населення: «З моменту впровадження спеціальності «Промислова фармація» у 1992 р. випущено понад 1,5 тис. профільніх фахівців. Немає жодних сумнівів, що об'єднання спеціальностей «Фармація» і «Промислова фармація» не найкращим чином відобразиться на якості підготовки професійних кадрів (зокрема, не вдається забезпечити оволодіння студентами навичками роботи на високотехнологічному обладнанні), що може похитнути позиції України на світовій фармацевтичній арені і поставити під загрозу забезпеченість населення якісними і доступними вітчизняними ліками».

«Подібна практика суміщення напрямів, що передбачають різні фахові компетентності та зміст навчання, у світі відсутня. Слід призупинити дію постанови, розділити переважані спеціальності та відновити галузь знань «Фармація», – звернувся до уряду **Олег Іванович Клімов, голова правління ГО «Всеукраїнська фармацевтична палата»**.

#### Домедична підготовка

Впровадження нових підходів до підготовки працівників системи екстреної медичної допомоги (ЕМД) анонсувала **Тетяна Василівна Тімошенко, начальник управління ЕМД та медицини катастроф МОЗ**: «Сьогодні МОЗ фокусується на розвитку парамедичної ланки ЕМД: парамедики навчатимуться протягом 3 років з акцентом на практичних навичках. Приділятиметься увага й фізичним показникам майбутніх фахівців системи ЕМД, адже, прямі, доволі поширені випадки, коли потрібно піднятися на 9-й поверх, транспортувати постраждалого з надмірною масою тіла і т. ін. Звісно, нововведення впроваджуватимуться поступово, передбачено процес адаптації: нинішні працівники системи ЕМД будуть включені до програм транзитного навчання, що містяте 4 модулі і мають на меті покращення професійної компетенції. Для забезпечення безперервності надання та стандартизації ЕМД у рамках 48-годинного навчального курсу здійснюється навчання нової поліції, рятувальників, пожежників, ін. Серед кроків, які опрацьовує МОЗ, – сертифікація, розширення бази фахівців, здатних надавати ЕМД, контрактування та підвищення іміджу спеціальності «Лікар невідкладних станів».

Підготувала **Ольга Радучич**

# Урядова програма «Доступні ліки»: акцент на вітчизняні препарати для лікування серцево-судинних захворювань

**З 1 квітня в Україні діє урядова програма «Доступні ліки», яка дає можливість кожному українцю безкоштовно чи з незначною доплатою отримати фармацевтичні препарати для лікування серцево-судинних захворювань (ССЗ), бронхіальної астми та цукрового діабету 2 типу.**

Пріоритет було надано саме цим хворобам, оскільки вони найбільш виразно підвищують показники смертності населення України та знижують якість життя пацієнтів, однак підлягають ефективному амбулаторному лікуванню за умов ретельного контролю над цільовими показниками (рівень артеріального тиску (АТ), кількість нападів астми, концентрація глюкози крові).

В Україні частка ССЗ у структурі загальної летальності становить 65%, що майже вдвічі перевищує середньоєвропейські показники (А.В. Писарук и соавт., 2014). D. Vagero (2010) вважає, що протягом останніх кількох декад між східно- та західноєвропейськими країнами виник і дедалі зростає істотний розрив, який характеризує гірший стан здоров'я населення України, Білорусі, Молдови та Росії порівняно із західноєвропейськими країнами.

Низькі показники тривалості життя та високий відсоток смертності від ССЗ в Україні частково зумовлені неповноцінним лікуванням цих хвороб, що не відповідає новітнім світовим стандартам. Така невідповідна терапія часто має фінансово-економічне підґрунтя, особливо серед соціально незахищених верств населення. Тому впровадження державної програми, за якою пацієнт зможе безкоштовно отримати найдешевший наявний генеричний засіб або придбати препарат іншого виробника із суттєвою знижкою, покликане покращити рівень охоплення населення країни лікуванням із використанням сучасних рекомендованих медикаментів.

Перелік міжнародних непатентованих назв речовин для лікування ССЗ, що входять до програми реімбурсації, включає аміодарон, амлоділін, атенодол, бісопролол, верапаміл.

**ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ВИРОБНИЦТВА ПАТ НВЦ "БОРЩАГІВСЬКИЙ ХФЗ",  
ВАРТІСТЬ ЯКИХ ПІДЛЯГАЄ ВІДШКОДУВАНЮ  
згідно урядової програми "ДОСТУПНІ ДІКИ"**



значне гальмування агрегації тромбоцитів, яке поступово нарощає впродовж подальшої терапії препаратом (А.В. Добровольський, 2009).

ранні препаратори (Г.В. Дворовський, 2005).

Біпролол (бісопролол фумарат, 5 або 10 мг) – селективний  $\beta$ -адреноблокатор, що має антигіпертензивний та антиангінальний ефекти. Основними показаннями до застосування Біпрололу є артеріальна гіпертензія (АГ) різного

генезу, ішемічна хвороба серця (ІХС) та хронічна серцева недостатність (СН). До властивостей Біпрололу належать зниження потреби міокарда в кисні, зменшення секреції реніну нирками, зниження серцевого викиду, пригнічення симпатоадреналової системи. Варто видізнати, що Біпролол має низку спорідненості із  $\beta_2$ -рецепторами гладких м'язів бронхів та судин, а також ендокринних органів, що суттєво знижує ймовірність виникнення побічних ефектів. Порівняльне рандомізоване дослідження P. Gosse та співавт. (1990) показало, що застосування біспропрололу в дозі 10-20 мг/добу приводить до зниження індексу маси міокарда лівого шлуночка на 11%, що зіставно з ефектом еналаприлу в дозі 20-40 мг/добу.

В дозі 20-40 мг/добу.

Верапамілу гідрохлорид (80 мг) є селективним антагоністом кальцію, що знижує тонус периферичних артерій та поліпшує кровопостачання міокарда. Ці ефекти зумовлюють доцільність призначення Верапамілу гідрохлорид при АГ, ІХС, надшлуночкових аритміях і пароксизмальній надшлуночковій тахікардії.

Дигоксин (0,25 мг) – серцевий глікозид рослинного походження, що збільшує ударний об'єм серця, уповільнює атріовентрикулярну провідність та знижує ЧСС. Дигоксин призначається при застійній СН, фібріляції/

тріпотінні передсердь та суправентрикулярній пароксизмальній тахікардії.

Серед діуретичних препаратів, що беруть участь у програмі, представлені Фуросемід (40 мг) – петльовий діуретик, показаний при АГ та набряковому синдромі різного генезу, у тому числі при хронічній застійній СН, і Гідрохлортазид (25 мг), що також призначається при набряках унаслідок застійної СН та є часто застосовуваним засобом при АГ в якості монотерапії чи в комбінації з іншими засобами. Антігіпертензивна дія Гідрохлортазиду проявляється через 3-4 дні, однак для досягнення оптимального терапевтичного ефекту слід приймати препарат 3-4 тиж.

Слід зазначити, що пацієнти сімейного лікаря/терапевта зазвичай характеризуються високим показником коморбідності, що зумовлює потребу в призначенні кількох лікарських засобів. Крім того, досягти цільового рівня АТ за допомогою монотерапії вдається тільки обмежений кількості пацієнтів (у дослідженні ALLHAT – 38%, HOT – 37%, INVEST – 20%, LIFE – 8%) (А.Л. Верткин, А.В. Тополянський, 2010). Перелічені вище лікарські препарати ПАТ НВІЦ «Борщагівський ХФЗ» добре комбінуються між собою, що уможливлює їх комплексне застосування при поєдненні кількох ССЗ, насамперед АГ та ІХС або СН.

Медикаменти ПАТ НВЦ «Борщівський ХФЗ» виробляються у високотехнологічних сучасних умовах, відповідають світовим стандартам якості (GMP, ISO 9001) та характеризуються невисокою вартістю, що робить застосування за-собів цього виробника обґрунтованим не тільки з медичної, а й з фінансової точки зору.

При підготовці статті було використано матеріали сайту Міністерства охорони здоров'я України ([www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua)) та інструкції до підпорівіщих пристріїв.

Підготувала **Лариса Стрільчук**

# Доступность кардиометаболической терапии как фактор успеха в контроле над стенокардией

**Несмотря на достижения фармакологии и малоинвазивной хирургии, хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему остается актуальной проблемой современной кардиологии. Антиангинальная фармакотерапия является основным компонентом лечения пациентов со стабильной стенокардией. Современная концепция лечения отводит главную роль препаратам, снижающим потребность миокарда в кислороде посредством изменения гемодинамических условий его функционирования. Результаты клинических исследований показывают, что каждый 3-й пациент испытывает симптомы стенокардии даже на фоне оптимального лечения нитратами, β-адреноблокаторами и антагонистами кальция (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 utilization глюкозы, что дает большее количество молекул аденоzinтрифосфата (АТФ) на единицу потребленного в реакциях кислорода. Это переключение энергетического метаболизма приводит к увеличению синтеза АТФ в кардиомиоцитах, уменьшает тканевой ацидоз, возникающий при ишемии, и поддерживает сократительную функцию миокарда (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 (EMA, 2012), эти эффекты терапии были подтверждены в клинических исследованиях длительностью от 2 нед до 3 мес. Триметазидин проявлял антиишемические свойства и улучшал результаты лечения стабильной стенокардии как в режиме монотерапии, так и в различных комбинациях с препаратами гемодинамического действия (β-блокатором или антагонистом кальция).

## Место триметазидина в современных рекомендациях по лечению стабильной ИБС

Согласно действующим рекомендациям Европейского кардиологического общества по ведению пациентов с ИБС (G. Montalescot et al., 2013) первую линию симптоматической антиангинальной терапии составляют препараты гемодинамического действия: нитраты, β-адреноблокаторы и антагонисты кальция. Ко второй линии отнесены препараты с метаболическими эффектами и другими механизмами действия, в том числе триметазидин.

В унифицированном клиническом протоколе оказания медицинской помощи пациентам с ИБС, утвержденном Министерством здравоохранения Украины в 2015 г., алгоритм выбора препаратов для купирования и профилактики приступов стенокардии полностью соответствует положениям европейских рекомендаций.

На сегодня позиции триметазидина в европейских рекомендациях и отечественном протоколе лечения

ИБС не ограничиваются дополнительным назначением при недостаточной эффективности препаратов первой линии. Вторая линия терапии становится первой у пациентов с непереносимыми побочными эффектами или противопоказаниями к приему β-блокаторов и антагонистов кальция. Триметазидин является альтернативой для назначения в качестве стартовой терапии, например, в случаях хронической ИБС на фоне артериальной гипертензии 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 коротко-действующих нитратов для купирования приступов стенокардии, все остальные компоненты терапии направлены на предотвращение ишемии миокарда и приступов. Только при условии регулярного приема препаратов (как первой, так и второй линии) достигается максимально возможный контроль над симптомами стенокардии.

## Стоимость лечения – фактор риска или залог успеха?

В необходимости неопределенно долго принимать препараты кроется причина низкой приверженности пациентов к назначенному лечению. Значимую роль играют также особенности национального менталитета – отрицание постоянного приема препаратов в пользу намного более популярного среди украинцев курсового лечения, однако главным препятствием для большинства пациентов служит сегодня экономическая составляющая терапии. В условиях отсутствия системы страховой медицины в Украине расходы на лечение тяжелым бременем ложатся на плечи больного и его семьи. Потенциал базисной антиангинальной терапии ИБС используется недостаточно в связи с ростом ее стоимости. Это касается как гемодинамического, так и метаболического компонентов. Типичные ситуации – недостаточная доза β-блокатора, злоупотребление дешевыми нитратами короткого действия и препаратами, содержащими валерьянку 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 (EMA).

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 продленного 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 охвату 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 (β-блокаторам и антагонистам кальция) или в качестве альтернативной терапии при непереносимости препаратов первой линии полностью соответствует европейской стратегии ведения пациентов с хронической ИБС, а также отечественному клиническому протоколу.

• ТРИДУКТАН МВ – триметазидин соответствует европейским стандартам качества. Благодаря социальной инициативе производителя ТРИДУКТАН МВ остается самым доступным триметазидином модифицированного высвобождения на рынке Украины, что имеет решающее значение в улучшении контроля над стенокардией для многих пациентов.

Подготовил Дмитрий Молчанов

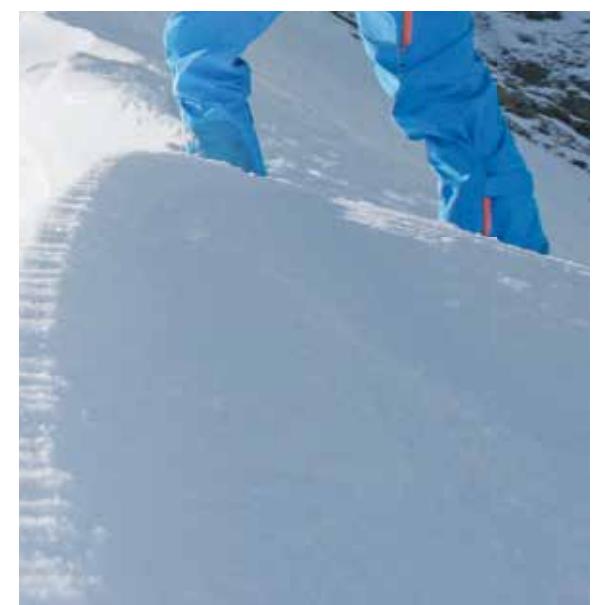
TRID-PUB-062016-004



# ТРИДУКТАН МВ

тритметазидин МВ 35 мг

## Энергия для сердца



- **лидер продаж в 2016 г.<sup>1</sup>**
- **снижает частоту приступов стенокардии<sup>2</sup>**
- **доступнее благодаря социальной программе<sup>3</sup>**



1. По количеству проданных упаковок среди препаратов тритметазидина, ATC3—С01Е, 2016 г. Согласно данным PharmXplorer 2016 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 дистрибуторами ООО «Фарма Старт».

**ТРИДУКТАН МВ.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с модифицированным высвобождением по 35 мг № 60 (20x3) в блистерах в пачке. **Состав:** 1 таблетка содержит тритметазидина дигидрохлорида 35 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** Кардиологические препараты. Тритметазидин. Код ATC C01E B15. **Фармакологическое действие:** Тритметазидин предупреждает уменьшение внутриклеточного уровня АТФ, обеспечивая тем самым надлежащее функционирование ионных насосов и трансмембранных натриево-кальевого потока при сохранении клеточного гомеостаза. Тритметазидин тормозит β-окисление жирных кислот, блокируя длинноцепочечную 3-кетоацил-КоА-тиолазу (3-KAT), что повышает окисление глюкозы. Усиление процесса окисления глюкозы оптимизирует энергетические процессы в клетках и поддерживает метаболизм энергии в условиях ишемии. **Показания.** Для симптоматического лечения взрослых пациентов со стабильной стенокардией при условии недостаточной эффективности или непереносимости антиангинальных лекарственных средств первой линии. **Побочные эффекты.** со стороны нервной системы: головная боль, головокружения, абдоминальная боль, диарея, диспепсия, тошнота и рвота, сны, астения. **Условия отпуска.** По рецепту. Р.с. М3 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.

TRID-PM-022017-007



**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)



# Визначення артralгії, клінічно підозрюваної як ревматоїдний артрит: упровадження в реальну клінічну практику

У червні 2016 року під час роботи конгресу Європейської протиревматичної ліги (EULAR) (м. Лондон, Велика Британія) було презентовано низку клінічних параметрів для визначення артralгії з високим ризиком прогресування у ревматоїдний артрит (РА). У березні 2017 року їх було опубліковано у відомому журналі *Annals of the Rheumatic Diseases* [4].

Наразі виокремлюють декілька додаткових фаз РА, які характеризуються, по-перше, відсутністю симптомів артриту як найголовнішого критерію хвороби, а по-друге, специфічними для цієї фази біомаркерами або інструментальними (ультразвуковими та магнітно-резонансними) симптомами [1]. Задля досягнення однорідності в термінології у 2011 році дослідна група за оцінкою факторів ризику РА Постійного комітету досліджень

у ревматології EULAR сформулювала рекомендації з термінології, які використовують щодо доклінічних і ранніх фаз РА [2]. Так, виділено 6 фаз: фаза А – генетичні фактори ризику розвитку РА; фаза В – екологічні фактори ризику розвитку РА; фаза С – системні аутоімунні чинники, пов’язані з РА; фаза D – симптоми без явищ клінічного артриту; фаза Е – недиференційований артрит; фаза F – РА (рис.).

Наслідком верифікації цих фаз став зсув парадигми раннього РА: клінічна маніфестація артриту не є початком хвороби, а, швидше, кульмінацією добре відомих патологічних подій [3]. Відповідно, концепція, згідно з якою хвороба – РА – починається з моменту клінічної маніфестації артриту, є хибною.

Під час переходу до РА багато пацієнтів проходять фазу, що характеризується наявністю симптомів без клінічно



I.Ю. Головач

очевидного синовіту – фазу артralгії. Фаза артralгії або симптомів без артриту (фаза D) є першою симптоматичною фазою в розвитку РА, першою можливістю клінічно виділити пацієнтів, які схильні до ризику прогресування артralгії у РА. На відміну від інших фаз саме ця є недостатньо вивченою, тож і не визначено специфічних симптомів цієї фази та їх значущості. Відтак, цільова група науковців спрямувала зусилля на визначення клінічних характеристик пацієнтів із болем у суглобах, підозрюваних щодо розвитку РА.

Клінічно підозрювана артralгія (clinically suspect arthralgia – CSA) сама по собі не хвороба, а сукупність симптомів та ознак. Передбачається, що окремих клінічних характеристик недостатньо для виникнення підозри щодо розвитку РА, а поєднання клінічних та інших факторів (наприклад, аутоантитіл, результатів візуалізації) достатньо для виявлення когорт пацієнтів із неминучим розвитком РА. Отже, основною метою експертної групи було визначення клінічних артralгії для оцінювання ризику розвитку РА. Розуміння подій доклінічного періоду передбігу захворювання має фундаментальне значення для формування науково обґрунтованих підходів до профілактики, ранньої діагностики, персоніфікованого лікування аутозапальних захворювань, зокрема РА.

Робота над визначенням клінічно підозрюваної артralгії охоплювала три етапи. На I етапі встановлювали відповідні релевантні параметри CSA: усі експерти визначили якомога більше параметрів, які вони вважали дoreчними під час оцінки артralгії, що клінічно підозрюються як РА. Загалом було наведено 55 симптомів. Надалі список було скорочено до 16 параметрів. На II етапі розробляли попередній набір параметрів опису CSA: було протестовано 50 пацієнтів, яких далі розподілили на 3 групи: групу з клінічно підозрюаною артralгією, клінічно непідозрюаною артralгією та некласифікованими артralгіями. На III етапі було протестовано 322 хворих з артralгіями в різних центрах; загалом виявлено 142 пацієнти із CSA і 180 пацієнтів з артralгією без CSA [4, 5].

Отже, на I етапі виділено 16 основних параметрів, що мають клінічне значення для виникнення підозри небезпечної щодо розвитку РА артralгії, тобто CSA. Серед них, зокрема, такі:

- недавній початок симптомів (тривалість <1 року);
- локалізація симптомів у п'ястково-фалангових суглобах;
- локалізація симптомів у пlesно-фалангових суглобах;
- локалізація симптомів у декількох групах дрібних суглобів;
- симетричність симптомів;
- наявність 4-10 суглобів із симптомами;
- ранкова скутість ≥60 хв;

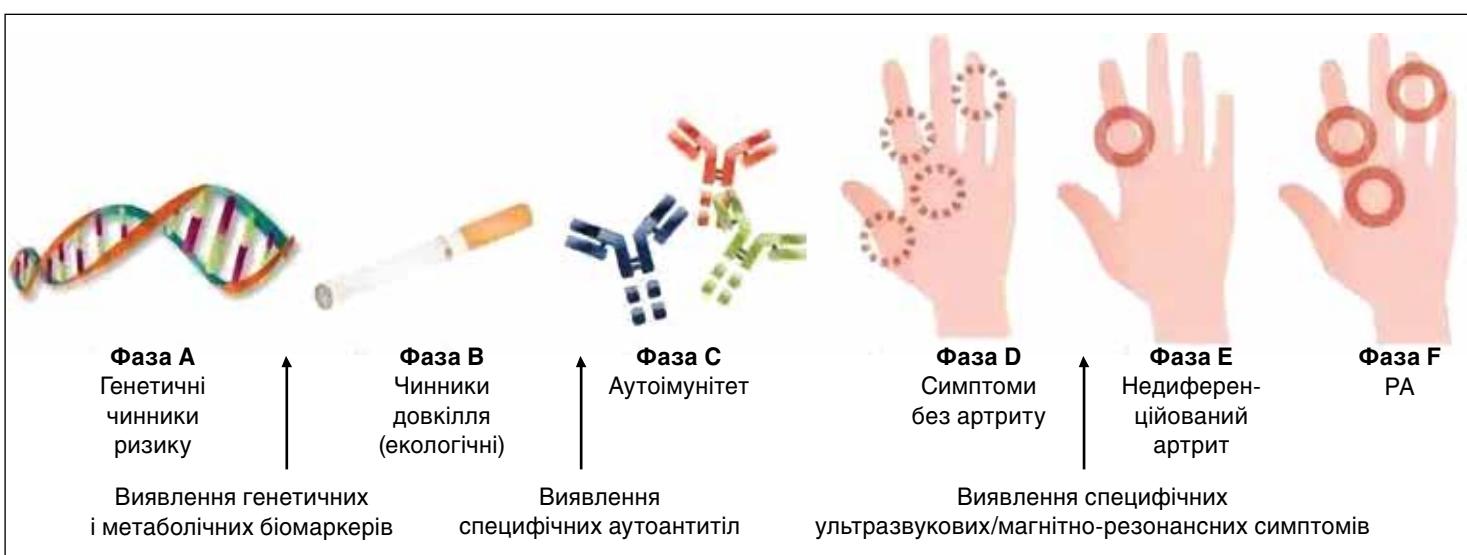


Рис. Фази доклінічного РА

Таблиця 1. Параметри, обрані в I фазі, і частота цих параметрів у пацієнтів, яких у II фазі віднесли до категорій CSA, не-CSA чи визнали некласифікованими

Параметри CSA	Не-CSA (n=17), %	Некласифіковані артralгії (n=19), %	CSA (n=14), %
<b>Анамнез</b>			
Недавній початок суглобових симптомів (<1 року)	41	74	92
4-10 суглобів із симптомами	47	57	21
Симптоми в п'ястково-фалангових суглобах	35	63	93
Симптоми в пlesно-фалангових суглобах	35	53	57
Симптоми в декількох зонах дрібних суглобів	35	68	93
Симетричні симптоми	77	58	100
Ранкова скутість ≥60 хв	6	37	71
Більш виражені симптоми зранку	27	69	90
Покращання симптомів упродовж доби	15	36	90
Збільшення кількості суглобів із симптомами з плином часу	70	71	90
Пацієнт відзначає досвід набряклих дрібних суглобів кистей	31	47	77
Наявність родичів 1 ступеня з РА	7	33	36
<b>Фізикальне обстеження</b>			
Труднощі під час стискання руки в кулак	8	31	43
Локальна болючість втягнених суглобів під час обстеження	63	84	86
Позитивний тест стискання п'ястково-фалангових суглобів	14	26	69
Позитивний тест стискання пlesно-фалангових суглобів	22	21	39

- найбільша вираженість симптомів уранці;
- поліпшення симптомів протягом дня;
- збільшення кількості болючих суглобів із плином часу;
- пациєнт відзначає досвід набряклих дрібних суглобів кистей рук;
- труднощі під час стискання кисті в кулак;
- локальна болючість під час обстеження залучених до процесу суглобів;
- наявність родичів першого родинного зв'язку із РА;
- позитивний тест стискання («squeeze test») п'ястково-фалангових суглобів;
- позитивний тест стискання («squeeze test») плюсно-фалангових суглобів.

Отже, основні клінічні характеристики стосуються анамнезу хвороби, що передбачає ретельне опитування пацієнта лікарем та вміння акцентувати увагу на важливих із позиції ранньої діагностики РА запитаннях.

Таблиця 2. Частота 7 основних симптомів у пацієнтів із клінічно підозрюваною артраплією й клінічно непідозрюваною як РА артраплією

Симптоми	Пацієнти без клінічно підозрюваної як РА артраплією (не-CSA), %	Пацієнти з клінічно підозрюваною як РА артраплією (CSA), %	Відношення шансів
Недавній початок суглобового синдрому (тривалість <1 року)	45	82	8,8
Локалізація симптомів у п'ястково-фалангових суглобах	55	87	1,5
Ранкова скутість ≥60 хв	10	51	7,3
Найбільша вираженість симптомів уранці	22	74	8,7
Труднощі під час стискання руки в кулак	10	34	1,9
Наявність родичів 1 ступеня з РА	6	21	6,7
Позитивний тест стискання п'ястково-фалангових суглобів	15	61	14,5

Із клінічних методів обстеження пропонується проведення тесту стискання в кулак і тесту стискання п'ястково-фалангових та плюсно-фалангових суглобів («squeeze test»). Це метод ідентифікації невиразного запалення в умовах відсутності очевидної припухlosti й болючості зазначених суглобів. Якщо стискання спричиняє надмірний біль, це підвищує ймовірність наявного субклінічного запалення суглобів.

Відтак, дані 50 пацієнтів (ІІ етап) з артрапліями ретельно опрацювали й встановили частоту визначених у них 16 симптомів (табл. 1).

Надалі, використовуючи дані зазначених пацієнтів, було створено багаторівневу модель, виділено 7 основних визначених характеристик, які найкраще розрізнялися між CSA і не-CSA. Після клінічного апробування та додатного статистичного аналізу ці 7 характеристик були представлени як симптоми, що описують артраплією як небезпечні щодо розвитку РА. Ці параметри слід використовувати у пацієнтів з артрапліями без клінічного артриту й без іншого діагнозу або іншого пояснення артраплії.

EULAR було визначено характеристики, що описують артраплією як небезпечні щодо розвитку РА.

#### Характеристики анамнезу:

- симптоми недавнього початку (тривалість <1 року);
- симптоми, що локалізовані в п'ястково-фалангових суглобах;
- тривалість ранкової скутості ≥60 хв;
- найбільш тяжкі симптоми присутній виражені рано-вранці;
- наявність 1 ступеня спорідненості за РА.

#### Фізикальний огляд:

- труднощі під час стискання руки в кулак;
- позитивний тест стискання п'ястково-фалангових суглобів.

Клінічна апробація цих характеристик відбувалася в різних європейських ревматологічних центрах. Загалом було виявлено 322 хворих із болем у суглобах: 142 пацієнти із CSA і 180 пацієнтів із болем у суглобах без CSA. Було підтверджено, що визначені характеристики зі статистично вірогідною різницею частіше зустрічаються при клінічно підозрюваній як РА артраплії (табл. 2).

Запропоновані критерії мають високу чутливість і специфічність. Так, чутливість >90% отримано за наявності ≥3 параметрів, а специфічність >90% за наявності ≥4 параметрів.

Розвиток РА – багатоступеневий процес. EULAR буор розроблено перелік симптомів та ознак, які характеризують пацієнтів із ризиком розвитку РА на етапі артраплії. У клінічній практиці ревматологи мають виявляти пацієнтів із CSA на основі свого досвіду. Наявність

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

**Здоров'я® України**  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

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

**35272**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

**89326**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОЇДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

**37632**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ, ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

**37635**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

**37639**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

**37633**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМОТЕРАПІЯ»

**37634**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПЕДІАТРІЯ»

**37638**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРІНГОЛОГІЯ»

**37631**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«УРОЛОГІЯ, НЕФРОЛОГІЯ, АНДРОЛОГІЯ»

**86683**

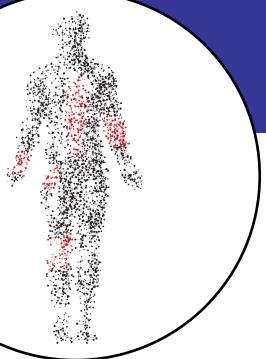
ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

**49561**

**НАШ САЙТ:  
www.health-ua.com**

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

У середньому  
понад 8000  
відвідувань  
на день



## Вибір НПЗП при остеоартріті: доказова чи персоналізована медицина?

За матеріалами науково-практичної конференції «Ревматичні хвороби: межі повноважень популяційних та персоніфікованих методів лікування» (16-17 березня, м. Київ)

**Остеоартрит (OA) – найпоширеніша форма ревматичних захворювань суглобів та одна з основних причин хронічного болю й інвалідності у пацієнтів середнього та похилого віку. На підставі тривалих досліджень патогенезу цього захворювання його було визначено не просто як хворобу зношення тканин (хвороба wear and tear), а як патологічне ремоделювання суглобових тканин, кероване безліччю прозапальних факторів, що продукуються насамперед субхондральною кісткою із синовією.**

Знеболювальна терапія відіграє важливу роль у терапії OA: з неї розпочинається лікування цього захворювання, від неї залежить його ефективність, а також успішність реабілітаційних заходів. У багатьох пацієнтів знеболювальна терапія не обмежується кількома днями: лікарі змушені призначати кілька курсів лікування, найчастіше використовуючи нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Проте призначення останніх потребує вкрай обережного підходу, ретельної оцінки всіх ризиків, а отже, вибору найбезпечнішого препарату.

**Доктор медичних наук, професор Ірина Юріївна Головач (Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, м. Київ)** присвятила свою доповідь вибору НПЗП у пацієнтів з OA і навела клінічний приклад, котрий демонструє, як багато факторів має враховувати лікар, перш ніж прийняти остаточне рішення.

Біль – ключовий симптом OA, якому властиві гетерогенність та мультимодальність. Прояви болю дуже різноманітні й залежать від його походження (табл.).

Упродовж багатьох років знайти альтернативу НПЗП так і не вдалося: ці препарати залишаються важливим компонентом комплексної терапії OA завдяки впливу на патогенетичні механізми захворювання і швидкому симптоматичному ефекту. Наразі не стоїть питання відмови від препаратів цієї групи, проте надзвичайно актуальним питанням є запобігання розвиткові ускладнень НПЗП-терапії, на чому наголошують у всіх сучасних наукових роботах у цій галузі та в рекомендаціях із лікування пацієнтів з ураженнями опорно-рухового апарату. До загальних принципів призначення НПЗП при OA, що формувалися впродовж багатьох років і застосовуються сьогодні в клінічній практиці, належать такі:

- препарат слід вибирати з урахуванням результатів оцінки гастроінтестинальної, кардіоваскулярної, ренальної безпеки та вікових особливостей пацієнта;
- слід поміркувати про вплив конкретного НПЗП на стан суглобового хряща, адже представники цієї групи мають відмінності щодо цього;
- перевагу необхідно віддавати мінімальній ефективній дозі НПЗП;

- слід уникати одночасного призначення декількох НПЗП;

- через місяць лікар має оцінити ефективність лікування і змінити його за відсутності ефекту;

- не слід призначати НПЗП, якщо пацієнт з OA не скаржиться на біль.

Окрім аспектів безпеки НПЗП-терапії, необхідно оцінити її очікувані переваги й обґрунтувати доцільність призначення лікування результатами глобальної оцінки здоров'я, а саме: якості життя (шкала оцінки якості життя або запитання

«Як ви почуваєтеся?»), виразності болю (візуальна аналогова шкала – ВАШ), кількості уражених суглобів (генералізований/локальний OA), функціональних обмежень у повсякденному житті (індекс Лекена, WOMAC), коморбідності.

Професор І.Ю. Головач зазначила, що підходи до вибору НПЗП при OA можуть суттєво відрізнятися залежно від характеристик пацієнта (вік, професія), провідного фактора розвитку OA, його локалізації, стадії та наявності коморбідних станів (захворювання серця, шлунково-кишкового тракту (ШКТ), нирок). OA – гетерогенне захворювання, швидкість його прогресування істотно варіє, проте сучасні рекомендації щодо лікування OA не дають чітких відповідей, які препарати і в якій послідовності слід застосовувати в певній ситуації. Утім, результати лікування не завжди задовільняють хворих у реальній клінічній практиці.

У ході доповіді були розглянуті можливості призначення індивідуалізованої терапії у пацієнтки з OA і коморбідними захворюваннями, які ускладнювали вибір НПЗП.

### Клінічний приклад

Пацієнта В., 65 років. Скарги на болі в колінних суглобах упродовж 5 років; в останні 2 роки відзначає посилення болю та припухання суглобів. Для знеболювання застосувала «народні» методи лікування й неодноразово – внутрішньоїязове введення бетаметаспанду із задовільним ефектом. У зв'язку із підвищением артеріального тиску (AT) після ін'єкції бетаметаспанду була змушена відмовитися від його використання і деякий час неконтрольовано приймала різні НПЗП. Побічна реакція цієї терапії – біль у шлунку.

В анамнезі – артеріальна гіпертензія, АГ (призначено комбіновану антигіпертензивну терапію), гіперхолестеринемія (без корекції), ожиріння (індекс маси тіла – 33,5 кг/м<sup>2</sup>). Встановлено ерозивний гастрит, асоційований із Helicobacter pylori.

За результатами рентгенографічного дослідження встановлено OA колінних суглобів II і III стадії. Результати оцінки суглобового синдрому дали змогу констатувати помірно виразний більовий синдром із помірними функціональними обмеженнями (4 бали за ВАШ у спокої; 6 балів за WOMAC – під час рухів і після навантаження; індекс Лекена – 6,5 бала; індекс WOMAC – 220 балів; шкала скутості – 75 балів; шкала функціонального індексу – 220 балів).

Під час вирішення питання щодо лікування більового синдрому в цьому випадку було враховано наявність факторів ризику гастроінтестинальних ускладнень – похилий вік; одночасний прийом декількох НПЗП в анамнезі, ерозивний гастрит, асоційований із Helicobacter pylori. Перелічені фактори формують загалом помірний ризик ускладнень НПЗП-терапії.

Крім того, пацієнта хворіє на АГ і має гіперхолестеринемію, тобто серйозні фактори кардіоваскулярного ризику. Це важливий момент з огляду на те, що частота

кардіомеболічних подій майже в 4 рази перевищує частоту шлунково-кишкових ускладнень у пацієнтів похилого віку на тлі прийому НПЗП (A.-M. Schjerning, G.H. Gisason et al., 2015).

Якщо в цій клінічній ситуації обирати лікування, спираючись на рекомендації ESCEO 2014 року, то пацієнти не можуть бути призначені неселективні НПЗП (у зв'язку з підвищеним гастроінтестинальним ризиком) і ЦОГ-2-селективні НПЗП (у зв'язку з підвищеним кардіоваскулярним ризиком). Тому після ерадикації Helicobacter pylori разом із корекцією харчування, статинотерапією та фізичними методами реабілітації було призначено NO-асоційований НПЗП амтолметин гуасил – АМГ (Найзилат) у дозі 600 мг для одноразового вранцішнього прийому. Крім того, пацієнти призначено симптоматичну терапію сповільненої дії у вигляді хондропротекторів.

Призначення NO-асоційованих НПЗП, зокрема АМГ, – новий підхід у НПЗП-терапії, спрямований на підвищення безпеки лікування. Знеболювальний, протизапальний і жарознижувальний ефекти АМГ є зіставними з такими у неселективних і ЦОГ-2-селективних НПЗП. АМГ не тільки є безпечним з огляду на гастроінтестинальну ускладнення, а й має гастропротективні властивості, пов'язані з пригніченням активності інгібіторів індуцибельної NO-синтетази (iNOS) і локальним збільшенням продукції NO в слизовій оболонці шлунка.

Ефективність і кардіоваскулярна безпека АМГ продемонстровані у клінічному дослідженні КОРОНА за участю пацієнтів з анкілозивним спондилітром та контролюваною АГ. Зокрема, показано, що рівень AT у пацієнтів незалежно від вихідних значень не тільки не підвищувався, а й навіть знижувався на тлі прийому АМГ (рис.).

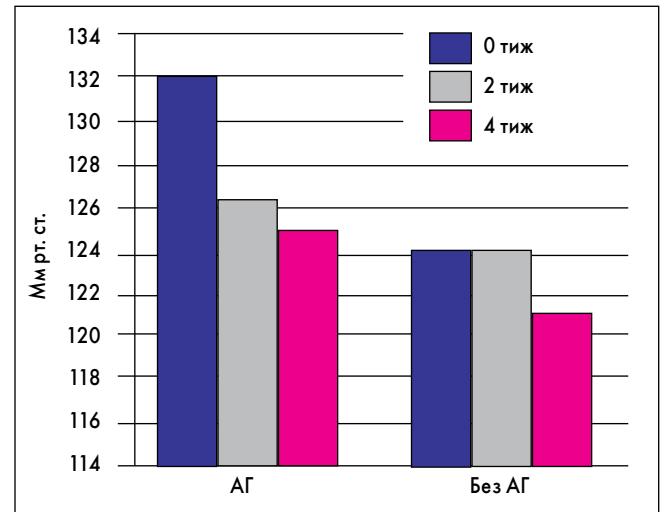


Рис. Результати дослідження КОРОНА. Динаміка систолічного AT у хворих на анкілозивний спондиліт на тлі лікування АМГ

Відсутність підвищення рівня AT під час тривалої терапії АМГ встановлено також у ході дослідження L. Niccoli і співавт. (2002).

Ще одним аргументом на користь застосування АМГ у пацієнтів із підвищеним кардіоваскулярним ризиком є анти-тромбоцитарний ефект препарату, що був встановлений у ході експерименту (*in vitro* та *ex vivo*) і відповідав такому при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти (E. Tubaro et al., 1995).

Отже, вибір АМГ для лікування більового синдрому в пацієнтах з OA та факторами гастроінтестинального й кардіоваскулярного ризику – цілком обґрунтований.

Якщо окреслювати коло пацієнтів, яким можуть бути призначено АМГ, то це можуть бути:

- пацієнти з хронічним болем, які потребують тривалого прийому НПЗП;
- пацієнти, що мають високий ризик ерозивно-виразкових ускладнень із боку ШКТ;
- пацієнти з виразковим анамнезом, а також із анамнезом виразкових ускладнень; із диспепсією/ерозіями слизової оболонки ШКТ в анамнезі на тлі прийому інших НПЗП;
- пацієнти з помірним кардіоваскулярним ризиком, АГ (у більшості випадків корекція антигіпертензивної терапії не потрібна).

Отже, персоніфіковане лікування сьогодні залежить від здатності лікаря оцінити всі «за» і «проти» в конкретного пацієнта з урахуванням його індивідуальних особливостей. Вирішення завдання оптимального лікування пацієнтів з OA полягає у визначенні його фенотипових характеристик, балансу ефективності та безпеки втручання, потреб і преференцій хворого.

Підготувала Наталя Очеретяна

Таблиця. Характеристика більового синдрому при OA	
Характеристика болю	Особливості проявів
Механічний біль	Біль, що пов'язаний із навантаженням. Інтенсивність корелює з рівнем навантаження на суглоб. Зазвичай виникає під час навантаження, у другій половині дня та першій половині ночі, зменшується після нічного сну, відпочинку
Стартовий біль	Виникає на початку рухів і пов'язаний із реактивним синовітом. При подальших рухах біль стихає
Біль, що пов'язаний із медуллярною гіпертензією та венозною гіперемією	Тупий і ніючий біль, що виникає вночі, спричиняючи порушення сну. Зникає вранці під час ходіння
Біль, пов'язаний із періартритами	Виникає лише при певних рухах, до яких залучені конкретний сухожилок або зв'язка. Біль раптовий та різкий
Біль у періартикулярних м'язах	Виникає під час навантаження та після нього. Має розлитий характер, виходить за межі суглоба, зменшується після тривалого періоду спокою
Блокадний біль	Зумовлений защемленням сектору хряща між суглобовими поверхнями. Виникає раптово та супроводжується різким сильним неочікуваним болем
Біль, зумовлений реактивним синовітом	Тупий, розпираючий, постійний біль, що не залежить від рівня навантажень, зникає у стані спокою
Біль, пов'язаний із подразненням остеофітами синовіальної оболонки	Тупий, ніючий біль, локалізацію визначити тяжко, виникає під час навантаження та повільно зменшується у стані спокою
Нейропатичний біль	Виникає під дією небольових стимулів: найменший доторк, навіть подих вітру, легке подразнення шкіри пензликом або пальцем – алодінія; надмірна реакція на більові подразнення – гіпералгезія; оніміння, відчуває «повзання мурашок», печіння, свербіж, поколювання – парестезія



Перший\* неселективний НПЗП з гастропротекцією для тривалої терапії остеоартриту і ревматоїдного артриту

# НАЙЗИЛАТ

АМТОЛМЕТИН ГУАЦИЛ 600 МГ



DR.REDDY'S

Амтолметин гуацил

**НАЙЗИЛАТ**

600 МГ

10 таблеток, вкритих  
плівковою оболонкою

PCN# UA/12159/01/01 від 11.05.12 №345

*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 ATC M01A.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Больовий та запальний синдром при захворюваннях опорно-рухового апарату: при остеоартриті, ревматоїдному артриті; при посттравматичному болю.

**Протипоказання.**

гіперчувствливість 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 екскретуються 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, захищенному від світла місці при температурі не вище 25 °C

**Упаковка.** По 10 таблеток у білстери. По 1 білстери в картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептром.

\*За даними системи аптечного аудиту "Фармстандарт", що є аналітичним продуктом ВАТ "Проксима рисер" від 11 травня 2012 – серпень 2013 р. у сегменті ATC M01A.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою:  
ТОВ «Др.Редді's Лабораторія», 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.

# Ревматология в Украине сегодня: по итогам научно-практической конференции

**16-17 марта в г. Киеве состоялась очередная научно-практическая конференция Ассоциации ревматологов Украины «Ревматические болезни: границы полномочий популяционных и персонифицированных методов лечения». Основной темой обсуждения ведущих ревматологов страны стали возможности внедрения принципов доказательной медицины в ревматологию в разрезе индивидуальных особенностей пациентов с системными заболеваниями.**

Докладчики и гости обсудили современное состояние ревматологической службы в Украине, достижения мировой и отечественной науки, актуальные рекомендательные документы. Отдельная секция конференции посвящалась обновленным рекомендациям Европейской противоревматической лиги (EULAR, 2016-2017) по менеджменту пациентов с различными ревматологическими заболеваниями, которые были представлены ведущими специалистами Украины. Описание каждого метода сопровождалось исчерпывающими комментариями о возможностях его применения в украинской практике. В рамках мероприятия также состоялся междисциплинарный круглый стол с участием ревматологов, врачей общей практики, терапевтов, посвященный такой распространенной проблеме, как остеоартрит.



Перед началом конференции директор ННЦ «Інститут кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, вице-президент НАМН Украины, президент Ассоциации ревматологов Украины, академик НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Николаевич Коваленко ответил на несколько вопросов нашего корреспондента.

**В современной медицине все больше внимания уделяется персонификации лечения. Какое значение это имеет для ревматологии?**

— В ревматологии, безусловно, необходимо четко следовать стандартам лечения, основанным на доказательной медицине. Однако эта область медицины отличается большим разнообразием нозологий, сложностью определения этиологических факторов, не до конца изученными механизмами патогенеза заболеваний и не всегда предсказуемыми ответами на терапию. Популяционные методы лечения не учитывают множество факторов, с которыми врачу приходится сталкиваться в реальной практике: генетических, этнических, профессиональных, наличие коморбидных состояний, которые могут оказывать значительное влияние на эффективность лечения. Стоимость инновационных методов лечения многих ревматических заболеваний достаточно высока, поэтому во избежание неоправданных финансовых затрат остро стоит вопрос правильного выбора схемы лечения с первых шагов ведения пациентов. Правильный выбор терапии на начальном этапе лечения ревматической патологии помогает избежать потери времени, тяжелых осложнений и формирования такого аутоиммунного статуса, на фоне которого впоследствии крайне сложно получить положительные результаты лечения. Персонифицированный подход врача к лечению должен включать определение индивидуальной чувствительности к препарату у конкретного пациента с учетом его генетического статуса, оценку тяжести коморбидных состояний и многие другие действия, направленные на минимизацию вероятности ошибки в выборе лечения. Поэтому вопросы персонификации лечения в ревматологии стоят достаточно остро, вместе с тем переход к их использованию должен быть поэтапным. Своебразным «переходным» этапом является применение стратифицированного подхода, который подразумевает дифференцированное лечение для каждой группы пациентов в рамках одной патологии; внутри каждой группы используется принцип доказательной медицины. Эффективность стратифицированного подхода зависит от того, насколько успешно будет выделена группа пациентов.

**Каковы основные принципы персонифицированного подхода в лечении заболеваний?**

— Персонифицированный подход в медицине базируется на трех основных принципах: 1) лечение

пациента, а не болезни; 2) выбор терапии с учетом индивидуальных характеристик больного; 3) разделение пациентов на группы с учетом генетического средства.

Необходимость внедрения персонифицированного подхода к лечению заболеваний ставит перед современной медициной ряд вопросов, среди которых, в частности: этичность проведения генетических исследований в некоторых ситуациях; целесообразность предоставления информации о риске развития определенных заболеваний (ведь сама эта информация может стать стрессовым фактором для человека); право собственности на генетический материал, отобранный у пациента, и многие другие. Вопросов немало, и ответы на них сложны и неоднозначны, поэтому полная персонификация лечения пока недостижима, в том числе и в ревматологии, которая делает первые шаги по внедрению стратифицированной медицины во врачебную практику.

**Последние конференции по ревматологии отличаются тем, что многие доклады ориентированы на семейных врачей и врачей других специальностей, и эта конференция не исключение. Каковы ожидания от такого мультидисциплинарного подхода к организации профильных научно-практических мероприятий?**

— Использования мультидисциплинарного подхода в диагностике и лечении ревматических заболеваний обусловлен их системностью и разнообразием симптомов со стороны различных органов. Прежде чем прийти на прием к ревматологу, пациенты с ревматической патологией консультируются и лечатся у офтальмологов, ортопедов, дерматологов, что существенно отодвигает сроки установления правильного диагноза и начало патогенетической терапии. Поэтому для нас крайне важно привлекать к обсуждению этих проблем врачей других специальностей. Особенно большие усилия мы прилагаем для того, чтобы передать свои знания и повысить уровень образования семейных врачей, от которых зависит, как быстро и к какому узкопрофильному специалисту будет направлен пациент. На каждой конференции мы также уделяем время для совместного обсуждения «взрослыми» и «детскими» ревматологами концепции преемственности в лечении пациентов с ревматоидным артритом (РА), получающих биологическую терапию в детском и подростковом возрасте. Это связано с необходимостью обеспечения непрерывного лечения данного заболевания как главного условия получения устойчивых результатов и увеличения периода времени до наступления стойкой инвалидности.



Тему рациональной фармакотерапии ревматических заболеваний, в частности вопросы выбора биологических препаратов, подняла в одном из своих докладов профессор кафедры терапии и ревматологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, вице-президент Ассоциации ревматологов Украины, доктор медицинских наук, профессор Неонила Михайловна Шуба.

Часть своего доклада лектор посвятила основным этапам в эволюции понимания патогенеза РА. В 1990-е гг. главная роль в патогенезе заболевания отводилась клеточному иммунному ответу, который опосредуется Т-хеллерами 1 типа и сопровождается активацией интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-2, фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$  и других цитокинов, что, в свою очередь, приводит к повреждению хондроцитов. Именно концепция клеточного иммунного ответа в свое время дала толчок к разработке нового подхода к лечению РА и созданию моноклональных антител



к цитокинам, задействованным в патогенезе данного заболевания. Клеточный иммунный ответ соответствует в большей степени врожденному иммунитету, клетки которого высокочувствительны к ФНО- $\alpha$ . Поэтому изначально разработка биологических агентов была направлена на блокаду этого фактора. Однако позже исследователи сосредоточились на изучении гуморального иммунного ответа, который осуществляется через Т-хеллеры 2 типа и активацию ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-6, что обуславливает превращение В-лимфоцитов в плазматические клетки, синтез ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллиновому пептиду, имеющих важное значение в развитии РА и выявляемых в крови большинства пациентов с РА. В дальнейшем было показано, что гуморальный иммунный ответ — важное звено приобретенного иммунитета, и роль В-лимфоцитов как мишени при лечении РА впервые обсуждалась на заседаниях конгресса EULAR в 2006 г. В этот же период появилось и новое определение РА как процесса, характеризующегося активацией врожденного и приобретенного иммунитета и развитием аутоиммунитета, хронического воспаления, деструкции суставов и системных манифестаций (I.B. McInnes, 2011).

В последнее время получила развитие гипотеза о том, что совместная активация врожденного и приобретенного иммунитета, запускающаяся цитокинами, является необходимым условием для развития хронического воспаления. В связи с этим именно ИЛ-6 как мультифакторному универсальному цитокину придается большое значение.

ИЛ-6 действует на все клетки врожденного и приобретенного иммунитета посредством двойного сигнального механизма — через мембранные связанные и растворимые рецепторы, активация которых обеспечивает активность ревматического процесса. Мембранные связанные рецепторы активируют лиганда нуклеарного фактора и через них — остеокласты и фиброподобные синовициты. В процессе передачи сигнала через растворимые рецепторы важнейшую роль играют внутриклеточные ферменты — киназы, прежде всего янус-киназа (JAK), которая входит во внутриклеточную сигнальную систему JAK-STAT (переносчики сигнала и активаторы транскрипции). В результате активации путей янус-киназы / STAT запускается сигнальный путь митоген-активируемых протеинкиназ, что, в свою очередь, приводит к активации матриксной металлопротеиназы (ММП) и лиганд-рецептора — активатора нуклеарного фактора кальпа B. Именно матриксные металлопротеиназы вызывают характерную для РА деградацию хрящевой ткани и костную резорбцию — проявления структурного повреждения суставов при РА. В отличие от ИЛ-6 ФНО связывается только с мембранным рецептором и в первую очередь активирует пути нуклеарного фактора кальпа B.

Таким образом, ИЛ-6 — цитокин, играющий важную роль на старте патогенетического каскада РА, который может быть рассмотрен как ключевой фактор развития аутоиммунитета, присущего этому заболеванию. Повышенный уровень ИЛ-6 способствует постоянной активации врожденного и приобретенного иммунитета, возникновению персистирующего воспаления, развитию и хронизации РА, деструкции суставов и системным проявлениям заболевания. Следовательно, ИЛ-6 — это одна из важнейших мишней при выборе путей воздействия на патогенез РА.



Принципам современного менеджмента пациентов с псориатическим артритом (ПА) был посвящен доклад «Современные подходы к диагностике и лечению ПА» заведующего кафедрой внутренней медицины № 3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, академика НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Анатолия Станиславовича Свиницкого.

– ПА – это хроническое прогрессирующее системное заболевание суставов, ассоциированное с псориазом, которое относится к группе серонегативных спондилоартиритов (СА) и проявляется развитием эрозивного артрита, внутрисуставного остеолиза и СА. Распространенность ПА в разных странах составляет 0,1-1%. ПА может развиться в любом возрасте, однако чаще впервые диагностируется в 25-50 лет, при этом у женщин заболевание начинается несколько чаще, чем у мужчин. Особенностью современного течения ПА является участие встречаемости тяжелых инвалидизирующих форм поражения суставов, резистентных к проводимой терапии, что влечет за собой утрату трудоспособности в 30% случаев. К клиническим особенностям ПА относятся:

- сочетание псориатических высыпаний на коже, изменений ногтей (поверхность приобретает вид наперстка) и серонегативного артрита;
- ПА чаще развивается после возникновения кожных высыпаний или одновременно с ними, однако в 10-30% случаев (а у детей – до 50%) артрит может появляться раньше других симптомов на месяцы и даже годы;
- поражение ногтей наблюдается у 80% пациентов с ПА и только у 20% больных псориазом без наличия артрита;

• особенно важное диагностическое значение имеют изменения ногтей в случае наличия моноартирита невыясненной этиологии при отсутствии кожных проявлений псориаза;

• обострения ПА чаще возникают вместе с кожными проявлениями болезни, но корреляции между выраженностью этих поражений в большинстве случаев не бывает.

Рентгенологические изменения суставов при ПА имеют ряд характерных признаков, среди которых: асимметричность поражения, отсутствие околосуставной остеопении, поражение дистальных межфаланговых суставов, остеолиз, акроостеолиз, чашевидная деформация проксимальной части фаланг (т. н. признак «карандаш с насадкой»), асимметричный костный анкилоз, сакролиелит – односторонний либо асимметричный. К диагностическим критериям ПА (CASPAR, 2006) относят:

- наличие псориаза при осмотре, в анамнезе или наследственная отягощенность по данному заболеванию (родственники в первом и втором поколениях);
- псориатические поражения ногтей на момент осмотра: онихолизис, точечные вдавления, гиперкератоз;

• отсутствие ревматоидного фактора;

• дактилит в анамнезе или на момент осмотра, подтвержденный ревматологом;

• рентгенологические подтверждения внесуставного остеогенеза (пролиферации кости), проявляющиеся паравертебральной оссификацией (исключение – образование остеофитов) и заметные на обычном рентгенологическом снимке.

Первый из указанных критериев оценивается в 2 балла, все остальные – по 1. Диагноз ПА выставляется при наличии воспалительного поражения суставов (периферических, осевого скелета или энзезисов) и суммарной оценке в 3 и более баллов.

Ведение пациентов с ПА описывается несколькими европейскими документами, наиболее значимыми из которых являются рекомендации EULAR (2016) и GRAPPA (2016). Рассмотрим основные принципы менеджмента пациентов с ПА в соответствии с указанными документами:

• цель лечения ПА – достижение ремиссии или минимальной/незначительной активности заболевания на основании регулярного мониторинга состояния пациента, получающего терапию (уровень доказательности A, класс рекомендаций Ib);

• у больных с ПА можно использовать нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) с целью уменьшения субъективных и объективных признаков поражения мышечно-скелетного аппарата (уровень доказательности A, класс рекомендаций Ib);

• при ПА с поражением периферических суставов следует выяснить наличие неблагоприятных прогностических факторов (полиартрит, структурные изменения,

ния, выявленные на МСКТ или МРТ, высокие СОЭ/СРБ и/или клинически выраженные внесуставные изменения, начало заболевания в детском возрасте, наличие псориаза с вовлечением почек). При наличии указанных факторов следует уже на раннем этапе рассмотреть вопрос о назначении болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП), при этом метотрексат особенно показан пациентам с клинически выраженным псориазом (уровень доказательности В, класс рекомендаций Ib). БМАРП также следует использовать в ситуациях, когда симптоматика ПА сохраняется, несмотря на терапию НПВС и топическими глюкокортикоидами (ГК);

• в качестве вспомогательного лечения у больных ПА можно использовать местное введение ГК (особенно в случае моно- или олигоартирита). Системные ГК следует использовать с осторожностью и только в минимально эффективных дозах. Длительное употребление системных ГК является нежелательной мерой;

• у больных с активным процессом в периферических суставах и недостаточным ответом на БМАРП в течение 3-6 мес следует рассмотреть вопрос относительно лечения биологическими препаратами, прежде всего ингибиторами ФНО (адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт и т. д.) (уровень доказательности В, класс рекомендаций Ib); при этом возможны варианты сочетания БМАРП и биологической терапии;

• в случае невозможности использования/неэффективности ингибиторов ФНО следует рассмотреть как альтернативу применение ингибиторов ИЛ-12/23 либо ИЛ-17, или ингибиторов фосфодиэстеразы-4.



Важно отметить, что критериями эффективности терапии ПА должны служить нормализация или явное снижение выраженности клинических синдромов (кожного, суставного и т. д.), нормализация лабораторных показателей активности заболевания (СОЭ, СРБ, белковые фракции, иммуноглобулин), замедление рентгенологического прогрессирования болезни, улучшение функционального состояния суставов.



Доклад на тему «Взгляд ревматолога на ведение пациентов с неинфекционнымuveitom» представила заведующая отделением ревматологии и внутренней патологии клинической больницы «Феофания», доктор медицинских наук, профессор Ирина Юрьевна Головач.

– СА – это группа воспалительных ревматических заболеваний, поражающих позвоночник, периферические суставы, связки и сухожилия. Клиническая картина СА крайне многообразна. Наблюдаются такие внеклеточные нарушения, какuveit, орхит, эпидидимит, аортит, IgA-нефропатия, псориаз и т. д. Наиболее сложно диагностируемым проявлением СА остается неинфекционныйuveit – проблема, о которой не всегда помнят офтальмологи и задумываются ревматологи. По данным исследования OASIS (2014), распространенностьuveita как внесуставного проявления у больных СА составляет 32-42%. Uveit – это воспаление сосудистой оболочки глаза (радужка, хориоидея, сетчатка). В целомuveit при СА составляет половину случаев неинфекционногоuveita. При этом он чаще встречается у носителей гена HLA-B27. Существует закономерность: чем длиннее анамнез анкилозирующего СА, тем чаще встречаетсяuveit. 10-15% случаев слепоты, по статистике, связаны именно сuveitom. Помочь врачу выявитьuveit, связанный с СА, могут следующие признаки:

- внезапное начало симптомовuveita;
- одностороннее поражение глаз;
- наличие иридоциклита (переднийuveit встречается наиболее часто);
- гиперемия и болезненность глаза;
- светобоязнь, размытость зрения;
- рецидивирующее течение, при этом могут поражаться оба глаза поочередно.

Патогенезuveita на фоне СА чрезвычайно сложен. Наиболее часто развитие поражения глаз связывают с повышением уровня ФНО. Так, доказано, что существует прямая зависимость между увеличением концентрации ФНО и частотой развитияuveita. Важно заметить, что уровни ФНО повышаются как в сыворотке крови, так и в глазной камере и коррелируют со степенью активности процесса.

Шотландская ассоциация офтальмологов в 2010 г. опубликовала рекомендации по ведению неинфекциональныхuveитов. Рассмотрим некоторые из них:

- преднизолон является базовым препаратом в терапииuveитов. В случае отсутствия ответа на него может быть назначена иммуносупрессивная терапия;
- миофенолат и таクロлимус (в сочетании с ГК) могут быть рекомендованы в качестве иммуносупрессивной терапии первой линии; азатиоприн, циклоспорин (в сочетании с ГК) должны использоваться редко; метотрексат на сегодняшний день имеет мало доказательств эффективности, применяется в основном с ингибиторами ФНО;
- циклофосфамид имеет ограниченную доказательную базу, должен использоваться только при наличии системных проявлений заболевания.

В 2013 г. R. Gallego-Pinazo в журнале Inflammation Allergy Drug Targets опубликовал 5-ступенчатый протокол терапии неинфекциональныхuveитов:

1. Основа терапииuveитов: топические, периокулярные, системные ГК.

2. Циклоспорин и метотрексат.

3. Азатиоприн, миофенолата, мофетил и таクロлимус.

4. Ингибиторы ФНО.

5. Циклофосфамид, хлорамбуцил.

Как видим, подходы идентичны, хотя рекомендуемые иммуносупрессивные препараты отличаются. Разумно в такой ситуации ориентироваться на наличие системных проявленийuveita и выстраивать схему ведения пациента в соответствии с ними. Согласно данным последних исследований VISUAL (I и II) и DUET (2015), ингибиторы ФНО являются эффективными и относительно безопасными препаратами в лечении неинфекциональныхuveитов. Назначению биологической либо гормональной терапииuveитовревматологом должен предшествовать визит пациента сuveitom к данному специалисту и профессиональная консультация. Итак, в каких же случаях офтальмологу либо семейному врачу следует заподозритьассоциированный с САuveit и направить пациента кревматологу? Существует всего несколько предпосылок:

- рецидивирующий одностороннийuveit;
- uveit, сопровождающийся болью в спине, особенно у пациентов <45 лет и длительностью заболевания >3 мес;
- положительный тест на HLA-B27;
- наличие псориаза.

Важно отметить, что диагноз СА в ревматологической практике часто устанавливается поздно – через 6 и более лет от начала заболевания. При этомuveit зачастую является первым симптомом СА. Именно поэтому сотрудничество офтальмолога иревматолога – залог успешного менеджмента пациентов с СА с ранним стартом терапии, которая дает возможность модифицировать не только суставные проявления СА, но и устранять внесуставные симптомы заболевания, сохраняя высокий уровень качества жизни таких пациентов на долгие годы.

Хочется отметить, что состоявшуюся конференцию посетило рекордное количество гостей. Такой высокий интерес к мероприятию объясняется мультидисциплинарным подходом и общетерапевтической ориентированностью. Действительно, многочисленная аудитория была представлена ревматологами, терапевтами, кардиологами, семейными врачами, педиатрами, дерматологами, офтальмологами. Это позволяет надеяться, что выявляемостьревматологической патологии в Украине в скором времени повысится, а пациенты, посетив ревматолога, в ряде случаев смогут получать назначенное лечение по месту проживания у своих семейных врачей.

Подготовили Александра Меркулова и Наталья Очеретяная

# Біологічна терапія в леченні ревматоїдного артрита: теорія і практика

По матеріалам науково-практическої конференції «Ревматичні захворювання: граници повноважий популяційних і персонифікованих методів лікування» (16-17 березня, м. Київ)

**В последнее десятилетие в ревматологии широко используется новый класс иммуносупрессивных средств – биологических препаратов, воздействующих на воспалительные механизмы ревматоидного артрита (РА), в которых, как известно, принимают участие более 100 цитокинов и хемокинов. Украинский опыт использования биологической терапии в ревматологии не так велик, поэтому доклады, в которых рассматривались механизмы действия и схемы применения биологических агентов, привлекли особенное внимание слушателей.**



Эволюции понимания патогенеза РА и роли двойных сигнальных механизмов интерлейкина-6 (ИЛ-6) в развитии этого заболевания был посвящен доклад профессора кафедры терапии и ревматологии Национальной медицинской академии поступленного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), вице-президента Ассоциации ревматологов Украины, доктора медицинских наук Неонили Михайловны Шубы.

Профессор Н.М. Шуба отметила, что за последние 20 лет удалось существенно продвинуться в понимании патогенеза РА, в том числе благодаря изучению роли гуморального иммунного ответа. Было показано, что гуморальный иммунный ответ – важное звено приобретенного иммунитета – осуществляется через Т-хеллеры 2 типа и активацию ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-6, что обуславливает превращение В-лимфоцитов в плазматические клетки, синтез ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллиному пептиду (АЦЦП), имеющим важное значение в развитии РА и выявляемых в крови большинства пациентов.

В последнее время развитие получила гипотеза о том, что совместная активация врожденного и приобретенного иммунитета, запускающаяся цитокинами, является необходимым условием для развития хронического воспаления. Появилось и новое определение РА как процесса, характеризующегося активацией врожденного и приобретенного иммунитета и развитием аутоиммунитета, хронического воспаления, деструкции суставов и системных манифестаций (I.B. McInnes, 2011). В этом плане именно ИЛ-6 как мультифакторному универсальному цитокину придается большое значение. ИЛ-6 является одним из наиболее распространенных цитокинов в плазме крови и синовиальной жидкости у пациентов с РА, и его уровень коррелирует с активностью заболевания и степенью суставной деструкции (J.M. Daayer, 2010). Повышенный уровень ИЛ-6 способствует постоянной активации врожденного и приобретенного иммунитета, возникновению персистирующего воспаления, развитию и хронизации РА, деструкции соединительнотканых элементов и системным проявлениям заболевания. Очевидно, что ИЛ-6 играет важную роль на старте патогенетического каскада РА и его активация может быть рассмотрена как ключевой фактор развития аутоиммунитета, присущего этому заболеванию.

ИЛ-6 воздействует на все клетки врожденного и приобретенного иммунитета посредством двойного сигнального механизма: через мембранный и растворимый рецепторы, активация которых обеспечивает активность ревматического процесса. В отличие от ИЛ-6 фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) связывается только с мембранным рецептором и в первую очередь активирует пути нуклеарного фактораkapпаB. Таким образом, действие ИЛ-6 более универсально по сравнению с ФНО- $\alpha$ . Следовательно, блокада ИЛ-6 – это один из важнейших приоритетов при выборе путей воздействия на патогенез РА.

В процессе поиска путей повышения эффективности таргетной терапии РА были

разработаны несколько препаратов, механизм действия которых заключается в блокаде ИЛ-6, но только один из них – тоцилизумаб (Актемра) – зарегистрирован в настоящее время в Украине.

Профессор Н.М. Шуба обратилась к современным рекомендациям по лечению РА, подчеркнув, что в настоящее время в терапии РА, как правило, используется комбинированный подход, предполагающий сочетанное применение биологических препаратов и средств базисной терапии (метотрексат), что и отражено в рекомендациях Европейской противоревматической лиги (EULAR) 2013 года. Однако комбинация биологических препаратов с метотрексатом вызывает более частое развитие инфекционных и других осложнений по сравнению с монотерапией (G. Norgaard et al., 2014). Метотрексат индуцирует экспрессию провоспалительных цитокинов, что обусловливает развитие пневмонита, воспаления слизистых оболочек, снижение минеральной плотности костной ткани и поражение печени (J. Olsen et al., 2014). Поэтому в последние несколько лет были проведены исследования, целью которых было получение ответа на вопрос: может ли монотерапия биологическими препаратами у пациентов с РА обеспечить более высокую безопасность лечения без снижения его эффективности?

В частности, были проведены исследования (DREAM, ACT-RAY), которые продемонстрировали, что эффективность монотерапии тоцилизумабом сопоставима с таковой комбинированной терапии (тоцилизумаб + метотрексат), при этом монотерапия биологическим препаратом характеризуется меньшим количеством побочных эффектов. В исследовании DREAM также показано, что сывороточные уровни ИЛ-6 и матриксной металлопротеиназы-3 могут служить маркерами для идентификации пациентов, у которых прекращение приема тоцилизумаба не будет сопровождаться повышением риска обострения РА.

Полученные данные стали основанием для того, чтобы рекомендовать тоцилизумаб в качестве препарата выбора для монотерапии РА в ситуациях, когда проведение комбинированной терапии по каким-либо причинам нежелательно (J.S. Smolen et al., 2014).

В обновленном консенсусе EULAR (2016) по лечению РА указывается, что при наличии благоприятных факторов терапию РА можно начинать с биологических агентов без предшествующего назначения базисных препаратов для достижения быстрого успеха.

Резюмируя вышеизложенное, профессор Н.М. Шуба перечислила ситуации, в которых пациентам с РА может быть показана монотерапия тоцилизумабом:

1. Невозможность приема традиционных базисных препаратов:
  - из-за побочных эффектов (нарушение функции почек, поражение печени, тяжелая гастроинтестинальная патология, лейкопения, анемия, тромбоцитопения и др.);
    - очень высокая активность РА.
  - 2. Отсутствие эффективности от использования метотрексата, других традиционных базисных препаратов, ингибиторов ФНО- $\alpha$ , ритуксимаба.
  - 3. Планируемая беременность.
  - 4. Желание больного получить быстрый эффект без предварительного использования традиционных базисных препаратов.



О результатах исследований с модификацией режимов биологической терапии при достижении ремиссии РА и о новых возможностях оптимизации терапии РА при использовании тоцилизумаба сообщила в ходе своего выступления старший научный со-трудник отдела некоронарологических болезней сердца и клинической ревматологии ГУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. Н.Д. Стражеско» НАН України Елена Алексеевна Гарміш. В ходе выступления были рассмотрены вопросы длительности безлекарственной ремиссии после отмены тоцилизумаба и возможные варианты терапии для возобновления ремиссии. Кроме того, доложены результаты исследований применения тоцилизумаба у пожилых пациентов с коморбидностью, а также при значительном нарушении функции почек.

L. Aguilar-Lozano и соавт. (2013) оценивали длительность ремиссии после резкой отмены тоцилизумаба и возможность ее восстановления в условиях реальной клинической практики. В течение 12 мес ремиссия РА сохранялась в 44% случаев, а у 56% пациентов возникло обострение. В 100% случаев обострение было купировано при использовании следующих вариантов терапии: повышение дозы метотрексата, назначение второго болезнь-модифицирующего препарата, глюкокортикоидов, блокаторов ФНО- $\alpha$ , ритуксимаба или возобновление лечения тоцилизумабом.

В исследовании RESTOR оценивали эффективность повторного применения тоцилизумаба при наличии обострения после его отмены. До включения в исследование на фоне терапии тоцилизумабом у 90,4% пациентов была достигнута ремиссия. В исследование RESTOR было включено 166 пациентов в обострении (DAS28 > 3,2) после отмены тоцилизумаба. Восстановление терапии проводилось в среднем через 13,1 (6,14-60,4) нед. В 159 случаях был повторно назначен тоцилизумаб, из них в 133 – в виде монотерапии. Согласно полученным данным тоцилизумаб демонстрирует высокую эффективность при повторном применении после длительного перерыва и может рассматриваться как препарат выбора для лечения РА в концепции современной терапевтической стратегии «лечения до достижения цели» с последующей отменой / снижением доз лекарственных препаратов. Важным является отсутствие инфузионных реакций при повторном применении препарата после перерыва более 12 мес.

По предварительным данным исследования OPTIBIO, частота обострения РА была равнозначной как у пациентов со стабильной терапией (20,58%), так и при снижении доз лекарственных препаратов (34,37%). В исследование было включено 66 пациентов в ремиссии на фоне приема блокаторов ФНО- $\alpha$ , тоцилизумаба и абатантца. Обострение на фоне стабильной терапии подтверждает естественное волнообразное течение РА и свидетельствует в пользу возможности снижения доз у пациентов в ремиссии без риска развития обострения. Авторы подчеркивают необходимость постепенного снижение дозы при приеме как синтетических, так и биологических препаратов у пациентов с ремиссией РА.

В настоящее время определены условия, необходимые для успешного снижения дозы биологических препаратов (G. Schettet et al., 2016):

- пациент должен удовлетворять критериям ремиссии по DAS28 (<2,6), DAS44 (<1,4),

SDAI (<3,3), CDAI (<2,8), критериям ремиссии ACR/EULAR;

– ремиссия должна наблюдаться как минимум в течение 6 мес и быть документально подтвержденной не менее чем на трех последовательных визитах в клинику;

– использование определенных болезнь-модифицирующих препаратов в стабильных дозах в последние 6 мес;

– отсутствие потребности в приеме глюкокортикоидов для поддержания ремиссии.

При достижении устойчивой ремиссии возможно как снижение дозы биологического агента, так и удлинение интервалов между введениями. Данный подход успешно применяется на базе отдела некоронарологических болезней сердца и клинической ревматологии ННЦ «Інститут кардиології ім. Н.Д. Стражеско» НАН України при лечении пациентов с ювенильным РА, достигших возраста 18 лет. В 100% случаев ремиссия была достигнута через 6-8 мес от начала терапии тоцилизумабом. Через 6 мес после достижения устойчивой ремиссии и отмены глюкокортикоидов всем пациентам был удлинен интервал введения тоцилизумаба до 53-88 дней без развития обострений. В одном случае при снижении дозы с 8 до 4 мг/кг ремиссия была потеряна с последующим восстановлением при повышении дозы до исходной. В дальнейшем после 6 мес устойчивой ремиссии удлинение интервалов между введениями не привело к развитию обострения у данного пациента.

Высокий профиль безопасности позволяет выделить тоцилизумаб среди всех биологических агентов. Доказательством тому служат данные исследования ACT-SOLO, проведенного во Франции. В этом исследовании были проанализированы показания к назначению монотерапии тоцилизумабом в течение года в реальной ревматологической клинической практике. Актемра была назначена в виде монотерапии 228 из 557 пациентов. В режиме монотерапии тоцилизумаб был назначен по соображениям безопасности у пациентов в возрасте старше 65 лет ( $p=0,04$ ), с длительностью РА более 15 лет ( $p=0,04$ ), которые не принимали метотрексат в последние 2 года ( $p<0,0001$ ), с тяжелыми инфекциями в анамнезе ( $p=0,02$ ), высокой активностью по DAS28 и СОЭ ( $p=0,009$ ), с наличием артериальной гипертензии ( $p=0,05$ ), заболеваний легких ( $p=0,01$ ), дислипидемиями ( $p=0,0018$ ), патологий желудочно-кишечного тракта ( $p=0,06$ ). Группы монотерапии и комбинированной с метотрексатом терапии не имели различий в эффективности и количестве побочных реакций. В обеих группах удалось снизить дозу глюкокортикоидов.

Особый интерес представляют результаты исследования ASTRA-RI, в котором тоцилизумаб назначали пациентам с нарушением функции почек. В исследование было включено 102 пациента с хронической болезнью почек (ХБП) и 303 пациента без нее. Пациенты с ХБП были старше, с большей длительностью РА и имели в анамнезе неэффективность нескольких препаратов базисной терапии. Коррекция дозы тоцилизумаба при ХБП не проводилась. Группы были сопоставимы по эффективности терапии и количеству побочных явлений. Ремиссия по индексу CDAI была достигнута у 54% пациентов с ХБП как при монотерапии, так и при комбинированной терапии.

Таким образом, среди большого арсенала препаратов биологической терапии у пациентов с РА можно выделить тоцилизумаб, который обладает высоким профилем безопасности в отношении сопутствующей коморбидности, особенно у пожилых пациентов, лишен иммуногенности и высокоэффективен при любых вариантах терапии. Тоцилизумаб является препаратом выбора при необходимости отмены лечения после достижения ремиссии, особенно у молодых женщин при планируемой беременности, для снижения активности РА перед предполагаемым протезированием, а также в случае текущего применения больших доз глюкокортикоидов.



Тему применения биологических препаратов у пациентов с РА и коморбидными состояниями продолжила кандидат медицинских наук Татьяна Александровна Ковганич (Александровская клиническая больница г. Киева).

PA, которые включают снижение радиографической прогрессии PA, уменьшение выраженности симптомов заболевания, улучшение физических функций, повышение качества жизни. При этом следует учитывать большое количество факторов, которые могут повлиять на ход лечения: возможные побочные эффекты, наличие коморбидных состояний, режим введения препарата и его влияние на привычный образ жизни, стоимость терапии. Докладчик отметила, что в реальной практике мы редко встречаем пациентов с PA без коморбидностей, среди которых – кардиоваскулярные заболевания, хронические инфекции, остеопороз, анемия, сахарный диабет и другие серьезные состояния. Так, по данным американского регистра, более 95% пациентов с PA имеют хотя бы одно сопутствующее заболевание (L. Hartroid, 2013). В связи с этим остро стоит вопрос длительности биологической терапии у таких больных.

Т.А. Ковганич поделилась собственным опытом осуществления длительной биологической терапии у пациентки с коморбидными состояниями и неэффективностью предыдущей терапии базисными синтетическими препаратами.

Пациентка Е. (1978 г. р.) обратилась в 2013 году за медицинской помощью в Александровскую клиническую больницу г. Киева. Из анамнеза известно, что с 2004 года болеет РА (позитивный по ревматоидному фактору и АЦП). Анамнез пациентки, включающий протезирование правого тазобедренного сустава (2008) и коррекцию деформации пальцев стоп (2009, 2010), свидетельствует о тяжелом течении РА. Пациентка имеет ряд серьезных сопутствующих заболеваний: узловой зоб (эутиреоз), эутиреоз, системный остеопороз, персистирующая герпетическая инфекция. В ходе предшествующей терапии РА были использованы практически все синтетические базисные препараты, которые были отменены либо из-за неэффективности (сульфасалазин, гидроксихлорохин), либо из-за учащения рецидивов герпетической инфекции (метотрексат). Пациентка на протяжении прошедшего периода от начала заболевания постоянно принимает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и преднизолон в дозе 10-20 мг/сут в зависимости от активности заболевания. При попытках отменить преднизолон развивались обострения РА.

Цель обращения в клинику в 2013 году – поиск эффективного метода лечения с приемлемым профилем безопасности и переносимости. Согласно результатам обследования на момент обращения активность заболевания (по индексу DAS28) – высокая. Поскольку все возможности базисной терапии синтетическими препаратами были исчерпаны, было рассмотрено назначение биологической терапии, которая у этой пациентки также была связана с определенными рисками. Для проведения дальнейшего лечения был выбран тоцилизумаб (Актерма). Выбор препарата был сделан с учетом необходимости применения монотерапии биологическим агентом и наличия доказательств эффективности лечения тоцилизумабом без использования синтетических базисных средств. В частности, доказательная база этого препарата включает данные исследования ACT-RAY, в котором лечение тоцилизумабом приводило к сопоставимому с комбинированной терапией (тоцилизумаб + метотрексат) улучшению показателей клинических симптомов на 24-й неделе от начала исследования. При этом в обеих группах (моно- и комбинированной терапии) положительные эффекты лечения сохранялась или даже усиливались до 52-й и 104-й недели наблюдения. Оба подхода обеспечили сопоставимые показатели счета эрозий, отсутствие радиологической прогрессии и сходную частоту развития побочных эффектов, за исключением значительно более частого повышения уровня печеночных ферментов, требующего отмены терапии в группе метотрексата.

Кроме того, исследование SPARE-1 продемонстрировало возможности быстрого снижения дозы глюкокортикоидов на фоне терапии тоцилизумабом без увеличения активности РА (в 40% случаев дозы глюкокортикоидов были снижены до  $\leq 5$  мг/сут в течение 12 мес).

Клиническая эффективность и хороший профиль безопасности тоцилизумаба показаны также в длительной фазе исследования AMBITION (5 лет наблюдения), в которое были включены метотрексат-наивные пациенты и пациенты, прекратившие прием метотрексата за 6 мес до включения в исследование. В этом исследовании частота ремиссий по DAS28 увеличивалась на фоне терапии тоцилизумабом и поддерживалась до конца пятого года наблюдения. При этом риск развития серьезных инфекций не увеличивался.

с дальнейшим снижением дозы; в качестве сопутствующей терапии – препарат кальция и витамина D, а также бисфосфонаты для лечения системного остеопороза.

В результате использования данного подхода через 9 мес лечения была достигнута ремиссия со снижением индекса DAS28 <2,6. В 2014 году на фоне стойкой ремиссии была сделана попытка увеличить интервалы введения тоцилизумаба, и на сегодня пациентка получает инфузии препарата с интервалом в 6-8 нед. Состояние ремиссии сохраняется по сегодняшний день, то есть на протяжении 4,5 лет.

За время ремиссии был полностью отменен прием глюкокортикоидов (через год после начала терапии тоцилизумабом) и достигнута контролируемая ремиссия герпетической инфекции (не более 2-3 рецидивов в год). В период ремиссии РА (2014) проведена хирургическая коррекция деформации второго пальца правой стопы. В настоящее время пациентка периодически принимает НПВП (по требованию).

Таким образом, назначение монотерапии тоцилизумабом стало оптимальным вариантом лечения у сложной пациентки, которая не могла

принимать синтетические базисные средства и в то же время нуждалась в терапии с приемлемым профилем безопасности и переносимости для замедления прогрессирования РА.

Подводя итоги выступлений, посвященных оптимизации терапии пациентов с РА, которым показана биологическая терапия, докладчики сделали вывод о том, что схема лечения каждого пациента с этим заболеванием в рутинной практике, безусловно, должна базироваться на рекомендациях доказательной медицины с учетом индивидуального подхода в каждом конкретном случае. Такой подход будет способствовать достижению ранней ремиссии, которая предоставляет возможность замедлить прогрессирование заболевания (предотвратить повреждение хрящевой и костной тканей) и уменьшить медикаментозную нагрузку, что соответствует последним рекомендациям в лечении РА. Кроме того, индивидуализация лечения в рамках существующих рекомендаций поможет прогнозировать результаты лечения у конкретных пациентов даже при длительно текущем РА.

Подготовила **Наталья Очеретяная**



## **Достижение ремиссии при ревматоидном артите как в монотерапии<sup>1-3</sup>, так и в комбинации с метотрексатом<sup>4, 5</sup>**



**Доказанное превосходство  
над адалимумабом  
и метотрексатом  
по контролю активности РА  
в режиме монотерапии<sup>1,2</sup>**

## **Тормозит прогрессирование деструктивных изменений в суставах и улучшает физическую функцию<sup>6-8</sup>**

**АКТЕМРА® (ACTEMRA®)**  
Міжнародна неінвентована назва: tocilizumab. Діюча речовина: 1 мл концентрату містить 20 мг тоцилізумабу; 1 флакон містить 80 мг/4 мл або 200 мг/10 мл або 400 мг/20 мл тоцилізумабу. Лікарська форма. Концентрат для розчину д/інфузії. Фармакодинаміка. Тоцилізумаб – рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло до людського рецептора інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) з підкласу імуноглобуліну IgG. Показання для застосування. **Ревматоїдний артрит.** Акте́мра® у комбінації з метотрексатом показана для лікування важкого, активного і прогресуючого ревматоїдного артриту у дорослих, які раніше не отримували лікування метотрексатом; лікування ревматоїдного артриту із середнім чи високим ступенем активності у дорослих, у яких спостерігається неналежна відповідь або непереносямість попередньої терапії одним або більш захворюванням/модифікуючим протизапальним препаратом або антиагоністом фактора некрозу пухлини. У таких пацієнтів препарат Акте́мра® можна призначати як увігладі монотерапії у випадку непереносямості метотрексату або як таємно проводження лікування метотрексатом з нedorечним. При назначенні в комбінації з метотрексатом препарат Акте́мра® гальмує прогресування деструктивних змін у суглобах за рентгенологічними даними та покращує фізичну функцію. **Системний ювінелійний ідіопатичний артрит.** Лікування активного системного ювінелійного ідіопатичного артриту у хворих віком 2 років і старших, у яких спостерігається неналежна відповідь на попередню терапію нестероїдними протизапальними засобами і системними кортикоステоідами. Препарат Акте́мра® можна призначати як увігладі монотерапії у випадку непереносямості метотрексату або коли лікування метотрексатом або негативний ревматоїдний фактор, або розширеній олігартріт у пацієнтів віком 2 років, у яких спостерігається неналежна відповідь на попередню терапію метотрексатом. Препарат Акте́мра® можна призначати як увігладі монотерапії у випадку непереносямості метотрексату або у випадках, коли продовження терапії метотрексатом з нedorечним, так і в комбінації з метотрексатом. **Поліартрітулярний ювінелійний ідіопатичний артрит.** Лікування активного поліартрітулярного ювінелійного ідіопатичного артриту у комбінації з метотрексатом (позитивний результат) у пацієнтів з неналежною відповіддю на попередні терапії з метотрексатом. Протипоказання. Гіперчувствливість до тоцилізумабу або до будь-якого іншого компонента препарату. Активні, тяжкі інфекції. Способ застосування та дози. **Ревматоїдний артрит.** 8 мг/кг, 1 раз на 4 тижні внутрішньовенно крапельно протягом 30 хвилин. Рекомендовані дози відповідають дозам відповідно до інфузії пацієнтам з масою тіла <30 кг становить 12 мг/кг 1 раз на 2 тижні, пацієнтам з масою тіла >30 кг – препарат Акте́мра® слід розводити до 100 мл стерильними апгрейтеном 0,9% розчином натрію хлориду в асептичних умовах. Пацієнтам з масою тіла <30 кг – препарат Акте́мра® слід розводити до кінцевої об'єму 50 мл стерильними апгрейтеном 0,9% розчином натрію хлориду в асептичних умовах. **Поліартрітулярний ювінелійний ідіопатичний артрит.** Безека та ефективність застосування препаратору Акте́мра® дійм віком до 2 років не встановлені. Рекомендовані дози пацієнтам з масою тіла <30 кг становить 12 мг/кг 1 раз на 2 тижні, пацієнтам з масою тіла >30 кг – препарат Акте́мра® слід розводити до 100 мл стерильними апгрейтеном 0,9% розчином натрію хлориду в асептичних умовах. **Лікування активного поліартрітулярного ювінелійного ідіопатичного артриту.** Безека та ефективність застосування препаратору Акте́мра® дійм віком до 2 років не встановлені. Рекомендовані дози пацієнта становити 8 мг/кг одноразово кожні 4 тижні у пацієнтів з масою тіла >30 кг або 10 мг/кг одноразово кожні 4 тижні для пацієнтів з масою тіла менше ніж 30 кг. Доза препаратора повинна бути розрахована при кожному застосуванні препаратору, виходячи з маси тіла пацієнта. Зміни дози препаратора повинна відбувається тільки у разі відповіді зміни маси тіла пацієнта з перебігом часу. **Побічні реакції.** **Інфекції та інвазії:** дуже поширені – поширені – інфекції верхніх дихальних шляхів; поширені – флегмона, пневмонія. **Інфекції спричинені Нгерес сімplex 1 типу** та Нгерес зoster; непоширені – дівертикуліт. **З болю шлунку/кіпітковими:** поширені – висипання, свірбів, кропивніцтво. **З болю нервово-збудчичною системою:** поширені – головний біль, запаморочення. **Дослідження:** поширені – підвищена рівень пічніх взаємодій. **Трансамінази:** збільшення маси тіла, підвищена рівень загального білбуруні. **З болю/спущеннями:** поширені – артеріальна гіпертензія. **З болю крові та лімфатичною системою:** поширені – лейкоцитоз, нейтропения. **З болю/діхальною системою:** поширені – периферичні набряки, реакція гіперчувствливості. **З болю діхальною системою:** поширені – периферичні набряки, нейтропения. **З болю/ендокринною системою:** непоширені – непрофілаз. **З болю/імунною системою:** непоширені – гіперімуннідемії. **Способ застосування та дози.** **Акте́мра®:** препарат Акте́мра® слід приймати, виходячи з ознаки користі грудного горування для дитин та користів від проведення лікування препаратором Акте́мра® для жінок. Термін придатності: 2 роки і 6 місяців. Умови зберігання. Зберігати при температурі від 2 до 8 °C в оригінальній упаковці, в захищенні від світла місці. Зберігати у недоступному для дітей місці. Не заморожувати. Категорія відпуску. За рецептом.

<sup>1</sup> Cem Gabay et al. Lancet. 2013 May 4;381(8877):1541-50. Toleukumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADOLET): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. <sup>2</sup> G Jones et al. Ann Rheum Dis. 2010;69:68-92. Comparison of toleukumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. <sup>3</sup> Nishimoto H et al. Ann Rheum Dis. 2008;67(10):1500-4. Long-term safety and efficacy of tofogezase, a monoclonal antibody, in monotherapy, in combination with methotrexate, or as add-on therapy to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: the STREAM study. <sup>4</sup> Smolen JS et al. Lancet. 2008 Mar 22;371(9617):987-97. Effect of infliximab on radiographic progression of joint damage in patients with rheumatoid arthritis (OPTIMA study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. <sup>5</sup> Emergy P et al. Ann Rheum Dis. 2009 Nov;68(11):1516-23. IL-6 receptor inhibition inhibits radiographic progression of joint damage in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologics: results from a 24-month multicentre randomised placebo-controlled trial. <sup>6</sup> Josefsson A et al. Ann Rheum Dis. 2012;71:687-693. Tofogezase inhibits progression of joint damage in rheumatoid arthritis independent of its anti-inflammatory effects: disassociation of the link between mTnf inhibition and destruction. <sup>7</sup> Ilustrisno J et al. Ann Rheum Dis. 2010;69(10):1611-6. Radiographic progression and joint damage in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis treated with toleukumab, tofacitinib or infliximab.

ООО «Рош Украина»: Киев, 04070, ул. П. Сагайдачного, 33  
Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 30 41.  
[www.roche.ua](http://www.roche.ua)

Информация приведена в сокращенном виде. Более детальная информация касательно препарата Актемра® приведена в инструкции для медицинского применения препарата (утверждена приказом МЗ Украины №665 от 24.09.2014, изменения внесены приказом МЗ Украины №164 от 20.03.2015). Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения препарата. Регистрационное удостоверение МЗ Украины №УА/ТЗ909/01.01 от 24.09.14. Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей.

**О.П. Борткевич, В.В. Корендович, Г.В. Ярецька**, відділ некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології,  
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАН України», м. Київ

# Перспективи індивідуалізації лікування нестероїдними протизапальними препаратами в ревматології

**Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) надзвичайно широко використовують у всьому світі.** Спільними ознаками для препаратів цієї групи є практично повне всмоктування з кишівника, незначна біотрансформація в печінці, подальше з'язування з альбуміном крові. Переважна більшість НПЗП метаболізується в печінці системою цитохромів Р450, хоча метаболізм деяких препаратів відбувається за участю цитозольних печінкових ферментів. Після хімічних реакцій у печінці неактивні метаболіти виводяться з жовчю та сечею. Ізоензим CYP-2C9 залиучений у метаболізмі більшості НПЗП (окрім целекоксибу): ібупрофену, кетопрофену, індометацину, напроксену, диклофенаку, ацеклофенаку, мелоксикаму, лорноксикаму тощо. Тож, призначаючи НПЗП, необхідно враховувати потенційну взаємодію з такими препаратами: сартани, статини, варфарин, аміодарон, антидепресанти, протигрибкові препарати, антигістамінні засоби, рифампіцин тощо.

У більшості випадків НПЗП є похідними органічних кислот, тому вони накопичуються більше у вогнищах запалення, де рівні pH нижчі. Усі НПЗП мають спільній механізм дії, пов'язаний з інгібуванням циклооксигенази (ЦОГ). Цей фермент забезпечує перетворення арахідонової кислоти на простагландини, тромбоксан і простаціклін. Ці біоактивні речовини відіграють роль у фізіологічних процесах організму (в ендотелії, слизовій оболонці шлунка та нирках) в патологічних станах (запалення, біль, серцево-судинні захворювання та злокісні процеси).

Виділяють 2 типи ЦОГ – ЦОГ-1 та ЦОГ-2, і залежно від того, на які ізоферменти діють препарати, розрізняють неселективні НПЗП і селективні інгібітори ЦОГ-2 та препарати з проміжною селективністю. Селективність до ЦОГ – чинник, що визначає побічні ефекти НПЗП.

Класифікація НПЗП за активністю та хімічною структурою:

1. Неселективні блокатори ЦОГ:
  - саліцилати (асетилсаліцилова кислота – АСК, дифлунізал);
    - похідні пропіонової кислоти (напроксен, кеторолак, кетопрофен, ібупрофен);
      - похідні індолової кислоти (індометацин, етололак, суліндак);
        - похідні фенілоцтової кислоти (диклофенак, ацеклофенак);
          - некислотні похідні (набуметон);
            - похідні піролоцтової кислоти (толметин).

2. НПЗП із проміжною селективністю (мелоксикам, піроксикам, теноксикам, лорноксикам).

3. ЦОГ-2-селективні НПЗП (целекоксиб, еторикоксиб, рофекоксиб).

Особливі місце серед НПЗП посідають інші препарати зі слабкою протизапальною активністю, зокрема парацетамол, оскільки формально ці засоби належать до групи НПЗП. Однак з огляду на виражені аналгетичні та антипіретичні властивості та майже відсутній протизапальний ефект у практичній ревматології парацетамол відноситься до аналгетиків. Парацетамол по-різному інгібує ЦОГ-1 та ЦОГ-2, залежно від типу клітин і тканин. ЦОГ-1 тромбоцитів нечутлива до парацетамолу, тому за одночасного прийому пацієнтом АСК немає конкурентного з'язування з ЦОГ-1, як у інших НПЗП.

Відповідь на лікування та токсичні ефекти значно різняться на індивідуальному рівні. Варіабельність ефективності препаратів між окремими пацієнтами може бути зумовлена низкою чинників, такими як, наприклад, механізм дії НПЗП (переважна блокада простагландинів чи інших медіаторів запалення), період напіввиведення, з'язування з білками, а також особливості фармакодинаміки. Хоча чіткої кореляції між ефективністю НПЗП і періодом напіввиведення / концентрацією препарату в плазмі не простежують: нижчі рівні альбуміну в синовіальній рідині зумовлюють дещо менше надходження НПЗП у суглоби, однак концентрація НПЗП у порожнині суглоба може бути стабільною тривалий час.

Зважаючи на наявність супутніх захворювань у ревматичних пацієнтах, надзвичайно важливо оцінювати можливі побічні ефекти НПЗП. Найперше рекомендують оцінювати стан шлунково-кишкового тракту (ШКТ), серцево-судинної та видільній систем. Необхідно пам'ятати, що на тлі прийому препаратів іноді можуть виникати алергічні реакції, гематологічні порушення (цитопенія), неврологічні розлади тощо.

Перед призначенням НПЗП слід ураховувати фактори ризику з боку ШКТ. Якщо анамнез з боку ШКТ не обтяжений, можна рекомендувати неселективні НПЗП у комбінації з інгібіторами протонної помпи (ІПП) або ж

селективні інгібітори ЦОГ-2. За наявності факторів ризику ураження ШКТ слід уникати призначення неселективних НПЗП, натомість рекомендувати прийом селективних інгібіторів ЦОГ-2 разом з ІПП. До побічних ефектів стосовно ШКТ належать диспептичні розлади, езофагіт, виразки шлунка та їх ускладнення, ерозії тонкого кишівника та коліт. До клінічних факторів розвитку НПЗП-гастропатії належать ускладнена виразка шлунка в минулому, високі дози НПЗП, вік >70 років та одночасний прийом глюкокортикоїдів, АСК й антикоагулянтів.

Найбезпечнішим для серцево-судинної системи серед неселективних НПЗП вважають напроксен, однак у препараті відзначають високу гастротоксичність. Ризик розвитку побічних ефектів з боку ШКТ значно зменшується при використанні напроксену з ІПП (з 1,59 до 0,56%). Гепатотоксичність препаратів проявляється підвищеннем рівня трансаміназ, рідко навіть фульмінантним гепатитом.

Вплив на серцево-судинну систему включає погіршення серцевої недостатності, частіше виникнення серцево-судинних подій (інфаркт міокарда та інсульт), а це, у свою чергу, може мати наслідком підвищення смертності. Серцево-судинний ризик переважно дозозалежний, вищий у селективних інгібіторів ЦОГ-2. Однак у рекомендаціях Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) зачленено, що диклофенак не слід призначати пацієнтам з ішемічною хворобою серця, застійною серцевою недостатністю, атеросклерозом периферійних артерій. Отже, за умови підвищеного серцево-судинного ризику необхідно призначати НПЗП з обережністю, уникати використання НПЗП у високих дозах (особливо якщо хворий приймає АСК), відмовитися від селективних інгібіторів ЦОГ-2.

У разі наявності факторів ризику з боку нирок (швидкість клубочкової фільтрації – ШКФ <60 мл/хв) рекомендовано з обережністю призначати НПЗП, особливо в комбінації з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту / сартанами, а при ШКФ <30 мл/хв узагалі не рекомендовано їх прийом. Погіршення функції нирок на тлі терапії НПЗП може призводити до затримки натрію та рідини, артеріальної гіпертензії, гострої ниркової недостатності, гострого інтерстиційного нефріту. Однією з головних причин виникнення індукованої медикаментами гострої ниркової недостатності в США є призначення саме НПЗП.

## НПЗП у ревматології

За поширеністю перше місце серед ревматичних захворювань посідає остеоартроз (ОА). НПЗП використовують у ревматології для лікування не тільки ОА, а й ревматоїдного артриту, інших запальних артропатій, системних захворювань сполучної тканини, що супроводжуються більовим синдромом опорно-рухового апарату. НПЗП у лікуванні більшості ревматичних хвороб чинять переважно симптоматичний ефект, зменшуючи більовий синдром, хоча віддалі наслідки їх застосування та можливий структурно-модифікувальний ефект іші не до кінця вивчені. При анкілозивному спондилоартриті медикаменти цієї групи сповільнюють прогресування захворювання, тобто мають властивість базисної терапії.

НПЗП виготовляють у різних дозуваннях і формах випуску, включаючи пероральні препарати, розчини для внутрішньовенних/внутрішньом'язових ін'єкцій та локальні форми (мазі, гелі, пластири, супозиторії). Перевагою локальних форм НПЗП є акумуляція активного препарату лише в уражених тканинах та низький рівень препарату в плазмі. Як наслідок невеликої концентрації медикаменту в крові мінімізується ризик виникнення побічних ефектів. Наприклад, у разі локального використання диклофенаку



**О.П. Борткевич**

максимальний рівень препарату в крові сягає лише 0,4-2,2% від концентрації після перорального прийому. Також показано, що при локальному застосуванні концентрація диклофенаку в синовіальній тканині в 10-20 разів вища, ніж у синовіальній рідині та плазмі крові. Тому з міркувань безпечності та кращої переносимості доцільно призначати НПЗП у локальних формах, особливо при ураженні великих суглобів у старших поліміорбідних пацієнтів.

Результати досліджень на тваринах та *in vitro* вказують на ймовірний несприятливий ефект неселективних НПЗП і позитивний вплив селективних інгібіторів ЦОГ-2 на перебіг ОА. Для прикладу, деякі обсерваторійні дослідження демонструють, що тривалий прийом диклофенаку прискорює прогресування ОА. Відповідно до класифікації J.T. Dingle та M. Parker, виділяють 3 групи НПЗП за впливом на синтез компонентів матриксу хряща *in vitro*:

- ті, що інгібують (індометацин, напроксен, ібупрофен);
- нейтральні (піроксикам, набуметон);
- ті, що стимулюють (ацеклофенак).

Окрім міжнародні рекомендації дещо різняться між собою в підході до лікування гонартрозу. Так, парацетамол розглядають у рекомендаціях Американської колегії ревматологів (ACR) та Європейської протиревматичної ліги (EULAR) як засіб першої лінії. Рекомендації Національного інституту здоров'я та вдосконалювання медичної допомоги Великої Британії (NICE) пропонують застосування парацетамолу в стандартних дозуваннях для зменшення болю. Рекомендації ESCEO (Європейське товариство з клінічних та економічних аспектів остеопорозу та ОА) вказують на доцільність призначення парацетамолу для аналгезії на тлі прийому препаратів, що модифікують перебіг ОА (SySADOA). Щодо локальних форм НПЗП, то в усіх рекомендаціях зазначено про ефективність і безпечності призначення, незалежно від наявності коморбідних станів, іх можна застосовувати також як засіб першої лінії. Пероральні НПЗП слід призначати пацієнтам із гонартрозом і неадекватною відповіддю на парацетамол (ACR, EULAR, NICE, ESCEO) та локальні НПЗП (NICE, ESCEO), без значущих коморбідностей (OARSI – Міжнародне товариство з вивчення ОА).

НПЗП при анкілозивному спондилоартриті можна призначати як для тривалого прийому, так і на вимогу при більовому синдромі, однак у дослідженнях не виявлено достовірної різниці між цими способами прийому. Порівняльні дослідження різних НПЗП (целекоксиб, диклофенак, кетопрофен) не продемонстрували більшої ефективності певного медикаменту для зменшення більового синдрому чи ранкової скрутості. Тож вибір НПЗП має ґрунтуючися на основі даних про ефективність попередніх НПЗП, факторів ризику, побічних ефектів і коморбідного профілю пацієнта.

Відповідно до рекомендацій із лікування ОА робочої групи ESCEO немає достатніх даних про додатковий ефект від комбінації НПЗП, тому за неефективності одного препарату можна перейти на інший, зробити внутрішньосуглобову ін'єкцію чи призначити на короткий строк опіати. Однак у багатьох проведених дослідженнях виявлено додатковий аналгетичний ефект у разі застосування комбінації парацетамолу та диклофенаку в пацієнтів, які страждають від інтенсивного болю різного генезу. Вираженіший протиболійний ефект від комбінованих препаратів отримують, у тому числі, за рахунок блокади ЦОГ центральної нервової системи парацетамолом. Однак у разі призначення комбінації слід звертати особливу увагу на гепато- та нефротоксичність, а також можливі несприятливі ефекти з боку ШКТ тощо.

Розглянемо далі актуальність призначення двох відносно нових молекул НПЗП – ацеклофенаку й лорноксикаму та місце цих препаратів у ревматологічній практиці на основі даних доказової медицини.

**Продовження на стор. 70.**

# Ларфікс

Лорноксикам 8 мг



## Сильніший за біль!

### СИМПТОМАТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ



- після операцій
- при зубному, травматичному та інших видах гострого болю
- при дегенеративно-запальних ураженнях опорно-рухового апарату



**Склад.** 1 таблетка містить 8 мг лорноксикаму. **Показання.** Короткосезонне лікування гострого болю. Симптоматичне полегшення болю і запалення при остеоартриті. Симптоматичне полегшення болю і запалення при ревматоїдному артриті. **Способ застосування та дози.** Доза складає 8–16 мг лорноксикаму на добу, розділена на 2–3 прийоми. Максимальна рекомендована добова доза становить 16 мг. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. Лорноксикам – нестероїдний протизапальний засіб з анальгезивними та протизапальними властивостями, належить до класу оксикамів. Лорноксикам, на відміну від наркотичних анальгетиків, не пригнічує дихання, не приводить до лікарської залежності. **Фармакокінетика.** Лорноксикам швидко і практично повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Середній період напіввиведення становить 3–4 години. При одночасному прийомі лорноксикаму з ін'єкцією  $C_{\max}$  знижується приблизно на 30%, а  $T_{\max}$  збільшується з 1,5 години до 2,3 години. Абсолютна біодоступність лорноксикаму становить 90–100%. **Протипоказання та побічні реакції.** Гіперчутливість до лорноксикаму або до компонентів препарату; підвищена чутливість до інших нестероїдних протизапальних засобів, включаючи ацетилсаліцилову кислоту; тяжка форма серцевої недостатності; тромбоцитопенія; шлунково-кишкові кровотечі, церебрально-судинні кровотечі або інші гематологічні порушення; пептичні виразки в анамнезі; тяжка форма печінкової та ниркової недостатності. Повний перелік можливих побічних ефектів зазначенено в інструкції для медичного застосування препарату: № UA/12330/01/01, № UA/12330/01/02. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код ATC M01A C05. **Фармацевтичні характеристики.** Таблетки по 4 та 8 мг: овальні, продовгуваті, від білого до жовтуватого кольору таблетки, вкриті оболонкою, з тисненням «Л8» на таблетці 8 мг з одного боку і гладенькі з іншого боку. **Термін придатності.** 2 роки. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. По 3 або 10 блістерів у картонній упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептром.

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

\*А.Л. Верткин, А.В. Тополянський, А.В. Наумов, М.И. Лукашов, О.С. Журавлева, С.А. Зорина. Єще раз к вопросу назначения нестероидных противовоспалительных препаратов в общемедицинской практике. Справочник поликлинического врача, том 04/N, 1/2006.

Виробник:  
Кусум Хелтхкер ПВТ. ЛТД  
тел.: 0(44) 495-82-88  
[www.kusumhealthcare.com](http://www.kusumhealthcare.com)

Офіційний дистрибутор:  
ТОВ «Гладфарм ЛТД»  
тел.: 0(44) 495-82-88  
[www.gladpharm.com](http://www.gladpharm.com)

**О.П. Борткевич, В.В. Корендович, Г.В. Ярецька, відділ некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології,**  
**ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ**

## Перспективи індивідуалізації лікування нестероїдними протизапальними препаратами в ревматології

Продовження. Початок на стор. 68.

Ацеклофенак\* характеризується коротким періодом на-піввиведення (блізько 4 год), високою біодоступністю. Препарат можна використовувати як симптоматичний засіб при бальовому суглобовому синдромі в пацієнтів із запальними артропатіями, ОА чи іншими ураженнями опорно-рухового апарату. Максимальна добова доза становить 200 мг/добу, при легкій або помірній печінковій недостатності дозу може бути знижено до 100 мг/добу.

Ацеклофенак, як і диклофенак, є похідним фенілощтової кислоти, тому його можна розглядати як альтернативу диклофенаку. Диклофенак блокує ЦОГ-1 на 82%, тоді як ацеклофенак – лише на 46% і характеризується проміжною селективністю. Цікаво, що ацеклофенак також пригнічує синтез інтерлейкіну-1 $\beta$ , що, ймовірно, є причиною стимуляції синтезу хрящової тканини. Препарат має властивість стимулювати вироблення міжклітинної речовини хряща – протеогліканів, гліказаміногліканів та колагену, а також гальмує передчасне руйнування хондроцитів.

У метааналізі порівнювали ацеклофенак та інші стандарти НПЗП – диклофенак, індометацин, напроксен, піроксикам, теноксикам і кетопрофен для лікування ОА, ревматоїдного артриту й анкілозивного спонділоартриту. Було проаналізовано 13 досліджень із загальною кількістю 3574 пацієнти. У переважній більшості випадків лікування ацеклофенаком асоціювалося з кращою прихильністю до лікування, ніж у препаратів порівняння. Кількість побічних ефектів з боку ШКТ та відміни внаслідок них препарату була достовірно нижчою в групах пацієнтів, які отримували ацеклофенак.

У багатоцентровому подвійному сліпому з паралельними групами досліджені аналізували ефективність і безпечність ацеклофенаку (100 мг 2 р/добу + плацебо 1 р/добу) та диклофенаку (50 мг 3 р/добу) в пацієнтів із гонартрозом. В обох групах пацієнтів відзначали достовірне зменшення болю в суглобах, припухlostі суглобів, покращення функції. Однак у пацієнтів зі згинальною контрактурою ацеклофенак був ефективнішим, ніж диклофенак, щодо збільшення обсягу рухів через 2-4 тиж. Наприкінці дослідження хворі, що отримували ацеклофенак, відзначили зменшення інтенсивності болю в 71% випадків, тоді як у групі диклофенаку – у 59%; також відзначено кращу переносимість першого.

Схоже порівняльне дослідження ацеклофенаку та диклофенаку в пацієнтів із гонартрозом продемонструвало статистично значущу перевагу першого. Так, у групі прийому ацеклофенаку відзначали меншу кількість балів за шкалою WOMAC, кращу переносимість (перевага щодо епігаstralного дискомфорту, диспепсії та абдомінального болю), а також спостерігали кращу прихильність до лікування. Це підтвердило високу ефективність і хорошу переносимість препарату в пацієнтів з ОА.

У великому дослідженні SAMM за участю понад 1000 лікарів було включено 10 142 пацієнти переважно з ОА, з яких ацеклофенак приймали 7890 осіб, диклофенак – 2252. У результаті було продемонстровано, що частота розвитку побічних ефектів на тлі призначення ацеклофенаку була нижчою (22,4% загалом і 14,1% потребували відміни препаратору) порівняно з диклофенаком (27,1 та 18,7% відповідно). Ускладнення з боку ШКТ частіше спостерігали в групі пацієнтів, які приймали диклофенак (15,2 проти 10,6%). Частота припинення лікування внаслідок неефективності, розвитку побічних ефектів і неможливості подальшого спостереження не відрізнялася в обох групах.

Результати подібного за препаратами порівняння подвійного сліпого багатоцентрового дослідження з включенням

591 пацієнта (ацеклофенак – 297, диклофенак – 294) з гонартрозом показали, що ацеклофенак асоціюється з достовірно меншою кількістю побічних ефектів, пов’язаних із патологією ШКТ (57,3%), порівняно з диклофенаком (73,6%). Більш ніж 90% пацієнтів, які приймали ацеклофенак, не потребували прийому ІПП. В іншому багатоцентровому дослідженні частоти кровотечі із верхніх відділів ШКТ на тлі прийому НПЗП ризик кровотечі при прийомі ацеклофенаку був вищим за такий у целекоксибу (1,4 та 0,3 відповідно), однак значно нижчим, ніж у інших НПЗП, таких як декс-кетопрофен, мелоксикам та німесулід. Автори роблять висновок, що в клінічній практиці в разі відсутності факторів ризику з боку ШКТ, призначаючи ацеклофенак, можна відмовитися від одночасного призначення ІПП.

У подвійному сліпому багатоцентровому рандомізованому контролюваному дослідженні Schattenkirchner і співавт. порівнювали ефективність та переносимість ацеклофенаку (100 мг 2 р/добу) та диклофенаку (75 мг 3 р/добу) в пацієнтів із дегенеративно-дистрофічним процесом хребта. Дослідження підтвердило не меншу ефективність ацеклофенаку для лікування неускладненого гострого болю в попереку. Статистично достовірну перевагу (однак не клінічно значущу) відзначали в зменшенні інтенсивності бальового синдрому при прийомі ацеклофенаку. Також у диклофенаку відзначали дещо гірший профіль безпеки та більшу кількість побічних ефектів.

**Отже, ацеклофенак демонструє хороший профіль безпечності, зіставну ефективність з іншими НПЗП та може бути препаратом вибору для ефективного лікування бальового синдрому при ревматичних захворюваннях.**

Лорноксикам\*\* належить до групи НПЗП із проміжною селективністю та має потужний аналгетичний ефект. Пе-ріод напіввиведення лорноксикаму становить 3-4 год, що є зіставним із диклофенаком. Препарат є інгібітором прос-тагландинового синтезу, перешкоджає міграції лейкоцитів, вивільненню вільних радикалів і лейкотрієнів з активованих лейкоцитів та стимулює синтез протеогліканів хряща *in vitro*. Знеболювальна дія зіставна навіть з опіатами, однак протизапальний ефект дещо слабший. Потужні аналгетичні властивості пов’язані, в тому числі, з підвищеним синтезу ендогенних ендорфінів. Лорноксикам довів свою ефективність у лікуванні післяопераційного болю, бальового синдрому при нирковій колії, а дія препарату в разі гострого болю зіставна з морфіном, петидином і трамадолом. Для лікування хронічного бальового синдрому ревматичного генезу можна також застосовувати лорноксикам. ЦОГ-залежного механізму фармакодинаміки НПЗП може бути недостатньо для купірування хронічного болю, оскільки одним із механізмів збереження стійкого бальового синдрому є сенсibilізація центральної нервової системи.

Ефективність препарату показано в багатьох клінічних дослідженнях, більшість з яких стосуються успішного лікування болю в післяопераційних пацієнтів. Дослідження переносимості лорноксикаму демонструє, що препарат не чинить ефекту на згортальну систему крові. Також препарат не продемонстрував будь-якого нефро-токсичного впливу, і в більшості осіб на тлі лікування відзначали нормальну гастроскопічну картину. Серед проведених клінічних досліджень можна виокремити групу таких, що є актуальними з точки зору ревматології.

Для порівняння ефективності й переносимості лорноксикаму та диклофенаку проводили подвійне сліпе з паралельними групами рандомізоване контролюване дослідження із зачлененням 135 хворих на ОА. У результаті підтверджено аналогічну ефективність

лорноксикаму (4 мг 3 р/добу чи 8 мг 2 р/добу) та диклофенаку 50 мг 3 р/добу. В групах порівняння не було відзначено істотної різниці щодо переносимості.

У ході іншого багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого з паралельними групами дослідження порівнювали ефективність і переносимість лорноксикаму та плацебо в пацієнтів із коксартрозом і гонартрозом. Дослідження продемонструвало загалом хорошу переносимість лорноксикаму, хоча відзначали схильність до виникнення побічних ефектів з боку ШКТ. Лабораторні показники не виявили токсичного впливу препарату на організм. У дослідженні Rose і співавт. показано хорошу ефективність та переносимість лорноксикаму в пацієнтів з ОА, які отримували препарат у середньому протягом 25 днів. Відзначено зменшення тривалості ранкової скотості, інтенсивності бальового синдрому. Серйозних побічних ефектів під час лікування лорноксикамом не спостерігали.

При лікуванні ішіалгії/люмбоішіалгії лорноксикам показав вищу ефективність, ніж плацебо, та подібну аналгетичну дію, що й диклофенак. У ще одному дослідженні аналізували застосування лорноксикаму в пацієнтів із болем у нижній частині спини. Виявлено, що 24 мг лорноксикаму зменшують біль швидше, ніж 150 мг диклофенаку (30 та 36 хв відповідно). Переносимість у групах порівняння не відрізнялася.

L. Aabakken і співавт. у порівняльному дослідженні лорноксикаму 16 мг/добу та напроксену 1000 мг/добу показали, що лорноксикам спричиняє значно менше уражень слизової шлунка та всіх відділів дванадцятипалої кишки. Хоча дизайн дослідження з включенням напроксену, препарату з вираженою гастротоксичністю, звичайно, викликає запитання. Так, в оглядовій статті з включенням в аналіз 60 досліджень (6420 пацієнтів) із лорноксикамом відзначено, що частота розвитку побічних ефектів з боку ШКТ становила 14 проти 8% у плацебо. Порівняно з іншими НПЗП лорноксикам продемонстрував значно нижчий ризик виникнення таких ускладнень (відносний ризик 0,78; 95% довірчий інтервал 0,64-0,96; p=0,017). Тож, оскільки лорноксикам належить до групи НПЗП, слід завжди враховувати потенційні несприятливі наслідки стосовно ШКТ, що можуть супроводжуватися болем у животі, диспептичними розладами, нудотою та блітанням, і за умови наявності факторів ризику обов’язково призначати гастропротективні препарати.

Нешодавно було продемонстровано ефективність форми лорноксикаму з вивільненням у товстій кишці для зменшення ранкової скотості при ревматоїдному артриті. Затримка вивільнення та всмоктування такої форми НПЗП дає змогу досягти вищих концентрацій препарату в період найбільшої потреби. Дослідження показало успішне лікування ранкових симптомів ревматоїдного артриту лорноксикамом. Крім того, триває дослідження на тваринних моделях ОА щодо ефективності та безпечності внутрішньосуглобових ін’екцій лорноксикаму. Попередні результати демонструють перспективність цього напряму, оскільки відзначено зменшення симптомів і покращення гістологічних даних, а також менший системний токсичний вплив на організм і схильність до регенерації хряща.

**Отже, лорноксикам – перспективний НПЗП із вираженою аналгетичною активністю. Його доцільно призначати в ревматологічній практиці при запальних артропатіях, ОА та дегенеративно-дистрофічному процесі хребта, у пацієнтів із хронічним рецидивуючим бальовим синдромом, особливо в разі непереносимості та неефективності інших НПЗП. Лорноксикам може бути препаратом вибору в ситуаціях, коли на перший план виходить необхідність забезпечення швидкого та вираженого знеболювального ефекту, наприклад, при загостренні ОА.**

### Висновки

НПЗП – велика група препаратів, які широко використовують у всьому світі. Відповідь на лікування на популяційному рівні в різних дослідженнях переважно зіставна, однак у клінічній практиці спостерігають індивідуальну варіабельність ефективності лікування. Ацеклофенак і лорноксикам є препаратами зі збалансованою блокадою ЦОГ-1 і ЦОГ-2, що зарекомендували себе як перспективні засоби для застосування в ревматологічній практиці.

Список літератури знаходиться в редакції.

### Довідка «ЗУ»

\* В Україні зареєстровано препарат Діклотол виробництва Kusum Healthcare Pvt. Ltd., Індія. Показання до застосування: симптоматична терапія бальового синдрому та запалення при ОА, ревматоїдному артриті й анкілозивному спондиліті; при інших захворюваннях опорно-рухового апарату, що супроводжуються болем (наприклад, плечолопатковий періартріт або позасуглобовий ревматизм); при станах, що супроводжуються болем, включаючи біль у поперековому відділі, зубний біль і первинну (функціональну) дисменорею. Діклотол випускається у вигляді таблеток, що вкриті оболонкою, по 100 мг № 30, № 100, № 28 у блистерах.

\*\* В Україні зареєстровано препарат Парфікс виробництва Kusum Healthcare Pvt. Ltd., Індія. Препарат показано для лікування помірно чи значно вираженого бальового синдрому, а також для симптоматичного лікування болю та запалення при запальних і дегенеративних ревматичних захворюваннях. Парфікс випускається у вигляді таблеток, що вкриті оболонкою, по 4 мг № 30 та № 100 у блистерах.

Г.В. Мостбауер, М.Б. Джус, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

# Патологія серцево-судинної системи при АНЦА-асоційованих системних васкулітах

**Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються однією з основних причин захворюваності й смертності дорослого населення. Так, упродовж 2013 року в Європі зареєстровано понад 4 млн смертей від ССЗ, що становило 45% від усіх смертей. Однією з причин розвитку патології серцево-судинної системи (ССС), хоча й рідкісною, є системні васкуліти (СВ). Первінні СВ є гетерогенною групою захворювань, клінічні прояви яких упродовж тривалого часу часто неспецифічні, що ускладнює їх діагностику. Крім того, можливі випадки, коли перебіг СВ відбувається під «маскою» інших захворювань. Тому своєчасна діагностика й лікування СВ є важливими завданнями для лікарів.**

Одними з найпоширеніших СВ є ті, що асоціюються з наявністю антінейтрофільних цитоплазматичних антитіл (АНЦА) та належать до АНЦА-асоційованих СВ (АНЦА-СВ): гранулематоз із поліантгітом (ГПА), еозинофільні ГПА (ЕГПА), мікрокопічний поліантгіт (МПА). АНЦА-СВ – потенційно небезпечні для життя аутоімунні захворювання, для яких характерні мультисистемні розлади внаслідок некротизуючого васкуліту судин малого й середнього калібру. Визначення АНЦА-СВ консенсусу Chapel Hill (2012) розглянуто в таблиці 1.

Таблиця 1. Визначення АНЦА-СВ консенсусу Chapel Hill (2012)

АНЦА-СВ	Визначення
АНЦА-СВ	Некротизуючі васкуліти з невеликою кількістю чи відсутністю імунних депозитів, при яких у патологічний процес переважно залучаються судини дрібного калібру (капіляри, венули, артеріоли й артерії дрібного калібру), асоційовані з антітілами зі специфічністю до мієлопероксидази (МПО) чи протеїнази-3 (ПР-3). Хоча не в усіх пацієнтів виявляють АНЦА
ГПА	Некротизуюче гранулематозне запалення респіраторного тракту (верхніх і нижніх дихальних шляхів) і некротизуючий васкуліт, що уражає судини дрібного й середнього калібру (капіляри, венули, артеріоли, артерії, вени). Часто розвивається некротизуючий гломерулонефрит
ЕГПА	Еозинофільне, некротизуюче гранулематозне запалення респіраторного тракту й некротизуючий васкуліт судин дрібного та середнього калібру, які часто поєднуються з астмою та еозинофілією. АНЦА частіше визначають у разі розвитку гломерулонефриту
МПА	Некротизуючий васкуліт із мінімальною кількістю чи відсутністю імунних депозитів, при якому уражаються головним чином дрібні судини (капіляри, венули чи артеріоли), рідко – артерії малого й середнього калібру, в клінічній картині домінують гломерулонефрит і легеневі капілярити. Гранулематозне запалення відсутнє

АНЦА-СВ є системними захворюваннями, що потенційно можуть уражати будь-які органи та характеризуються ураженням переважно судин дрібного калібру різних органів, включаючи легені, нирки, шкіру, периферичну нервову систему. Некротизуючий васкуліт із відсутністю (чи незначною кількістю) імунних депозитів при імунолюмінесцентній мікроскопії – спільна морфологічна ознака всіх нозологічних форм АНЦА-СВ. Також для всіх АНЦА-СВ типовими є морфологічні зміни в нирках у вигляді фокального й сегментарного малоімунного некротизуючого гломерулонефриту з «півмісяцями», однак частота ураження нирок при цих СВ неоднакова: при МПА – 90%, при ЕГПА – 22-45%. Окрім того, АНЦА-СВ розрізняються за клінічними проявами та даними гістологічного дослідження. Так, для ГПА притаманне гранулематозне ураження респіраторного тракту, тоді як еозинофілія, бронхіальна астма, збільшення кількості еозинофілів у тканинах специфічні для ЕГПА. Гранулематозне запалення характерне для ГПА й ЕГПА, але не для МПА. Крім того, в разі запалення нейтрофілів переважають при ГПА, еозинофілі – при ЕГПА.

## Епідеміологія

Шорічна захворюваність на ГПА, МПА й ЕГПА становить 2,1-14,4; 2,4-10,1 та 0,5-3,7 відповідно на 1 млн населення в Європі, а поширеність АНЦА-СВ становить 46-184 випадки на 1 млн осіб. Окрім того, європейські дослідження показали значні географічні відмінності: з вищою частотою захворюваності для ГПА на півночі, а МПА – на півдні. За даними багатоцентрового проспективного дослідження (Європейське товариство

з вивченням васкулітів – European Vasculitis Study Group, EUVAS) за участю 535 пацієнтів, АНЦА-СВ (ГПА та МПА) асоціюються з розвитком небезпечних для життя ускладнень, таких як ниркова недостатність і легенева кровотеча. Упродовж 5 років спостереження смертність становила 25%, що у 2,6 раза вище за рівень загальної смертності в популяції. Основними причинами смерті протягом першого року були інфекції (48%) та активний васкуліт (19%), після першого року – ССЗ (26%), новоутворення (22%) й інфекції (20%).

## Етіологія та патогенез

Етіологія АНЦА-СВ невідома. До основних тригерів розвитку АНЦА-СВ належать: генетична склонність, інфекційні збудники (віруси, бактерії, гриби, паразити), екологічні чинники, алергени, медикаменти.

Патогенез АНЦА-СВ є мультифакторіальним і до кінця не з'ясований. АНЦА-СВ є аутоімунними захворюваннями, в основі яких лежать порушення клітинного й гуморального імунітету. АНЦА зі специфічністю до ПР-3 або МПО є характерними для АНЦА-СВ і відіграють провідну роль у розвитку цих захворювань. Для ЕГПА та МПА характерна продукція АНЦА зі специфічністю до МПО, тоді як для ГПА – зі специфічністю до ПР-3. АНЦА зумовлюють активацію нейтрофілів, які відіграють роль у пошкодженні ендотелію, тканин і розвитку запалення з вивільненням прозапальних медіаторів, протеолітичних ферментів і активних форм кисню та ініціацією агрегації тромбоцитів і тромбоутворення. Особливістю патогенезу ЕГПА є аутоімунний процес із зачлененням еозинофілів.

## АНЦА-СВ і серцево-судинні захворювання

Пацієнти з АНЦА-СВ мають підвищений ризик розвитку уражень ССС, частота яких відображеня в таблиці 2. Так, у ході дослідження, проведеного M.D. Morgan і співавт., було показано, що пацієнти з АНЦА-СВ мають більш ніж удвічі підвищений ризик серцево-судинних подій порівняно з групою контролю (відношення шансів, ВШ 2,23; 95% довірчий інтервал, ДІ 1,1-4,4;  $p=0,017$ ), а хворі, що перебувають на гемодіалізі, та з анамнезом тютюнопаління мають додатковий підвищений ризик. За даними дослідження RHEU-M(A)R за участю 297 пацієнтів, поширеність ураження ССЗ була такою: у 54% хворих з АНЦА-СВ й у 22% хворих без АНЦА-СВ, у 14% пацієнтів із системними захворюваннями сполучної тканини, у 21% пацієнтів із запальними захворюваннями суглобів (ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит) і в 24% хворих на саркоїдоз. Як видно з цих даних, найбільшу поширеність патології ССС спостерігали в пацієнтів з АНЦА-СВ, а найменшу – у хворих на системні захворювання сполучної тканини.

Згідно з результатами дослідження M.R. Hazebroek і співавт. ураження ССС за даними електрокардіографії (ЕКГ) та ехокардіографії (ЕхоКГ) виявлено в 62% пацієнтів з ЕГПА та в 46% пацієнтів із ГПА в період стійкої ремісії порівняно з 20% у контрольній групі ( $p<0,001$  та  $p<0,014$  відповідно), а за результатами магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця – у 66% хворих на ЕГПА та в 61% хворих на ГПА. Крім того, виявлено збільшення загальної й серцево-судинної смертності в пацієнтів з ураженням ССС, що свідчить про високу частоту ураження серця у хворих на ЕГПА та ГПА навіть зі стійкою ремісією, а патологія ССС асоціювалася



Г.В. Мостбауер



М.Б. Джус

зі значним підвищенням смертності порівняно з пацієнтами без такої. Слід зазначити, що за відсутності симптомів і змін на ЕКГ у ході подальшого обстеження діагностували ураження серця. До того ж зауваження ССС у патологічний процес при ГПА є предиктором серцево-судинної смертності, і тому стратифікацію ризику за допомогою методів обстеження з візуалізацією серця рекомендовано проводити в усіх пацієнтів з АНЦА-СВ, незалежно від наявності симптомів або змін на ЕКГ.

Стандартизовані за віком річні показники смертності пацієнтів із ГПА та МПА внаслідок серцево-судинної патології становили 699 випадків на 100 тис. населення, що більше за очікувані в популяції. Ці дані підтверджують те, що пацієнти з ГПА та МПА мають значно підвищений ризик захворюваності та серцево-судинної смертності. За даними 5-річного дослідження EUVAS, у 13,8% пацієнтів із ГПА та МПА спостерігали серцево-судинні події (11,7 та 16,1% відповідно). З 535 пацієнтів із ГПА та МПА 6% померли внаслідок розвитку серцево-судинної патології, 4,7% перенесли нефатальний інсульт, а 7,9% – нефатальний інфаркт міокарда (ІМ), аортокоронарне шунтування чи перкутанну коронарну ангіопластику. Незалежними детермінантами серцево-судинних ускладнень були: старший вік (ВШ 1,45; 95% ДІ 1,11-1,90), діастолічна гіпертензія (ВШ 1,97; 95% ДІ 0,98-3,95), наявність АНЦА зі специфічністю до ПР-3 (ВШ 0,39; 95% ДІ 0,20-0,74).

Різні потенційно небезпечні для життя серцево-судинні прояви описано в пацієнтах з АНЦА-СВ. Однак дані щодо МПА дуже обмежені, оскільки більшість спостережень проведено за участь пацієнтів із МПА, котрі були раніше класифіковані як хворі на вузликовий поліартріт. При АНЦА-СВ у патологічний процес можуть залучатися перикард, міокард, ендокард, коронарні артерії, провідна система серця.

Існує багато потенційних причин, що підвищують серцево-судинний ризик у пацієнтів з АНЦА-СВ: ендотеліальна дисфункція, яка є визнаним фактором ризику (ФР) ССЗ і притаманна АНЦА-СВ, порушення функції нирок тощо. Крім того, запалення, характерне для первинного СВ, сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції та атеросклерозу. Варто зазначити, що глукокортикоїди (ГК), які є складовою частиною лікування СВ, збільшують ризик розвитку ССЗ за рахунок підвищення ризику розвитку цукрового діабету, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, але можуть відігравати й протекторну роль при СВ за рахунок зменшення системного запалення та внаслідок цього впливати на ендотеліальну дисфункцію.

Дані щодо розвитку атеросклерозу при АНЦА-СВ дещо обмежені й суперечливі. Так, за результатами дослідження S. Mavrogeni і співавт., у пацієнтів із системними некротизуючими васкулітами, у яких виявлено безсимптомну патологію ССЗ, були відсутні ФР і клінічні прояви атеросклерозу за даними неінвазивного дослідження. Однак відомо, що при СВ спостерігають підвищену захворюваність і смертність унаслідок ССЗ через прискорений розвиток атеросклерозу. При АНЦА-СВ спостерігають 2-4-кратне підвищення відносного ризику ішемічної хвороби серця порівняно з контролем. Окрім того, аналогічний відносний ризик виявлено й для інсульту. Прискорений розвиток атеросклерозу є результатом системного запалення та імунних порушень – незалежних серцево-судинних ФР.

Доведено, що пацієнти з АНЦА-СВ мають підвищений ризик розвитку венозних тромбоемболій (ВТЕ), особливо в активній фазі захворювання, що не може бути пояснено їхніми класичними ФР. Цей підвищений ризик, імовірно, пов'язаний зі змінами ендотелію та гіперкоагуляцією, індукованою АНЦА-СВ, та її терапією. За даними дослідження

Таблиця 2. Частота розвитку уражень ССС при АНЦА-СВ

АНЦА-СВ	Частота, %
ГПА	6-44
МПА	10-20
ЕГПА	16-92

Продовження на стор. 72.

**Г.В. Мостбауер, М.Б. Джус, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ**

# Патологія серцево-судинної системи при АНЦА-асоційованих системних васкулітах

**Продовження. Початок на стор. 71.**

P.M. Stassen і співавт., у 12% пацієнтів з АНЦА-СВ було діагностовано ВТЕ. У цілому захворюваність на ВТЕ становила 1,8 на 100 людино-років зі збільшенням до 6,7 на 100 людино-років у активній фазі захворювання. ВТЕ значно рідше діагностували в пацієнтів із ГПА, ніж із МПА.

Ураження судин великого калібра не характерне для АНЦА-СВ, однак у літературі є поодинокі дані про зачлення в патологічний процес аорти. Патологія артерій великого калібра при АНЦА-СВ може бути у вигляді стенозуючого атеріту, аневризми, дисекції та розриву аорти, які часто є фатальними. Так, описано випадок аортиту й дисекції аорти в пацієнта з МПА. За результатами дослідження J.A. Chirinos і співавт., що патологію частіше виявляють у пацієнтів із ГПА та МПА.

Легенева гіпертензія є рідкісним явищем при АНЦА-СВ.

Стратифікацію ризику проводять за допомогою п'ятифакторної шкали (the five-factor score, FFS). Наявність симптомів ураження серця визнано несприятливим прогностичним фактором, який може свідчити про вищий ризик 5-річної смертності в пацієнтів із системними некротизуючими васкулітами. У роботі R. Suppiah і співавт. запропоновано модель для кількісної оцінки ризику серцево-судинних подій залежно від віку, наявності діастолічної гіпертензії та ПР-3.

## Гранулематоз із поліангіїтом

ГПА, відомий як гранулематоз Вегенера, є однією з найпоширеніших форм СВ, при якому в патологічний процес може зачленатися будь-який орган. Типовими для ГПА є ураження верхніх, нижніх дихальних шляхів і нирок.

Ураження серця стосерігають у 6-44% випадків ГПА, однак є дані що про більшу частоту. Розвивається серцево-судинні ураження внаслідок некротизуючого васкуліту й гранулематозного запалення. Під час проведення мультимодального скринінгу в 61% пацієнтів із ГПА було виявлено патологію ССС. Варто зазначити, що для ГПА характерний субклінічний перебіг ураження ССС.

У двох європейських когортних дослідженнях ураження ССС у хворих на ГПА було незалежним ФР розвитку рецидиву захворювання й резистентності до лікування. Проте в дослідженнях, проведених в Північній Америці, зачленення в патологічний процес серця не було асоційовано з вищою смертністю чи розвитком рецидиву. Слід відзначити, що частота розвитку уражень серця була нижчою в цій когорті, ніж у європейській, і становила до 33,3% випадків. Водночас дослідження, проведені в Європі, діагностували в 46% пацієнтів зачленення ССС у патологічний процес зі збільшенням загальної та серцево-судинної смертності. Так, смертність пацієнтів із ГПА й ураженням ССС становила 15-45%.

У ході дослідження, проведеного G. Cocco і співавт., було показано клінічне значення й потенційно фатальні наслідки різноманітних уражень серця. Перикардит, коронарит, міокардит, дилатаційна кардіоміопатія, неінфекційний ендокардит із розвитком вад серця, серцева недостатність (СН) є частими проявами патології серця при ГПА. Крім того, опубліковано численні повідомлення про розвиток при ГПА порушень ритму та провідності серця.

Перикардит є частим проявом ураження серця при ГПА, виявляється в 50% випадків ураження ССС і зазвичай має безсимптомний перебіг. Перикардит може бути фібринозним або ексудативним, навіть із розвитком тампонади серця. Перикардіальний випіт виявляється у пацієнтів із ГПА як за відсутності тяжкої дисфункції нирок, так і за наявності уремії. У літературі трапляються поодинокі повідомлення про розвиток констриктивного перикардиту, що потребував перикардектомії.

Безсимптомний у більшості пацієнтів коронарит за даними аутопсії описано приблизно в 50% випадків ураження ССС. Однак за даними дослідження, проведеного S.D. Rattu і співавт., ураження коронарних артерій є рідкісним і характеризується тромбозом/емболією коронарних артерій. Пацієнти з ГПА, за даними реєстру Датської національної лікарні, упродовж 5 років після встановлення діагнозу ГПА мали вищу частоту розвитку ІМ порівняно з популяцією. Ішемія міокарда розвивається внаслідок некротизуючого васкуліту, тромбозу, емболії коронарних артерій, однак стенокардія та ІМ не є частими. Для ІМ при ГПА характерно є відсутність типового загрудинного болю.

За даними дослідження P. Korantzopoulos і співавт., у пацієнтів із ГПА виявлено вогнища гранулематозного запалення в епікарді, міокарді, периваскулярні запалення й некротизуючий артеріоліт. Ендокард і клапани також були зачленені в патологічний процес у деяких випадках із розвитком

запалення, фібринойдного некрозу й утворенням гранульом на мітральному та рідше трикуспіdalному клапанах.

Частота виявлення ураження міокарда залежить від методів, які застосовують для діагностики патології ССС. Так, за результатами дослідження T. Miszalski-Jamka і співавт., у 54,5% пацієнтів із ГПА, що не досягли ремісії, незважаючи на 6 міс імуносупресивної терапії, та в яких при проведенні коронарографії (КГ) були відсутні истотні стенози коронарних артерій, виявлено міокардит за даними МРТ серця із застосуванням гадоліну. A. Weidhase і співавт. описали дифузний гранулематозний і некротизуючий гіантоклітинний міокардит за даними аутопсії. Слід відзначити розвиток міокардиту, атровентрикулярної блокади в пацієнта з ГПА з підтвердженням діагнозу за допомогою контрастної МРТ і позитивним ефектом лікування ритуксимабом. Описано випадок міокардиту й не-бактеріального тромбоендокардиту в пацієнта з ГПА, у якого за даними трансторакальної та трансзофагеальної ЕхоКГ було виявлено систолічну дисфункцию лівого шлуночка (ЛШ) та «вегетацію» на стулках мітрального клапана. Потрібно зазначити, що посіви крові були негативними.

Ураження ендокарда з розвитком клапанних вад серця трапляється частіше при ГПА порівняно з іншими АНЦА-СВ. Так, найчастіше при ГПА розвивається недостатність клапанів аорти (в 60% випадків), рідше – мітральна недостатність (35%), поєднані вади серця (30%), комбіновані мітральні вади серця та описано поодинокі випадки аортального стенозу (5%). Декілька механізмів відповідальні за розвиток клапанних вад серця: формування унікальних «утворень» на стулках клапанів, що можуть імітувати вегетації, характерні для інфекційного ендокардиту, потовщення стулок, перфорація стулок, зачленення в патологічний процес папілярних м'язів. У 50% випадків ураження клапанів діагностовано при первинному зверненні до лікаря й встановленні діагнозу СВ. Хірургічної корекції вад серця потребували більшість хворих. Результати гістологічного дослідження показали запалення і/або фіброз, гранульоми, які містять гіантські багатоядерні клітини, і/або мікроабсеси. Описано випадок формування «запальних мас» на папілярних м'язах у 19-річної дівчини. Також у цієї пацієнтки спостерігали стійку шлуночкову тахікардію.

При ГПА можуть розвиватися порушення ритму й провідності серця. Частіше виявляють суправентрикулярні тахіаритмії, атровентрикулярні блокади, блокади ніжок пучка Гіса. S.I. Ohkawa і співавт. описали випадок ГПА з розвитком ендокардиту, міокардиту, перикардиту, блокади правої ніжки пучка Гіса, блокади передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса та рецидивуючої шлуночкової тахікардії. У ході аутопсії було виявлено некротизуючий васкуліт і гранулематозне запалення із зачлененням у патологічний процес провідної системи серця.

Описано випадок розвитку дилатаційної кардіоміопатії в молодого пацієнта з ГПА з розвитком ознак СН. За даними ЕхоКГ було виявлено кардіомегалію, дифузне зниження скротливої здатності ЛШ із фракцією викиду ЛШ 21%. При проведенні КГ змін коронарних артерій не виявлено.

У літературі є дані про розвиток тромбоembolічних ускладнень при ГПА. Дані багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження (The Wegener's Clinical Occurrence of Thrombosis (WeCLOT) Study) показали, що при ГПА спостерігають підвищений ризик розвитку ВТЕ порівняно з популяцією та хворими на системний червоний вовчак і ревматоїдний артрит. Частота розвитку ВТЕ становила 7,0 на 100 людино-років (95% ДІ 4,0-11,4).

Окрім того, при ГПА можливе ураження судин середнього та великого калібра з розвитком стенозуючого васкуліту, аневризм, дисекції й розриву аорти.

Артеріальна гіпертензія в цілому не характерна для ГПА і виявляється рідко.

Ураження серця часто розвивається в пацієнтах із тяжкою формою ГПА, і ретельний моніторинг ССС має вирішальне значення для діагностики патології серця. Стратифікацію ризику за допомогою візуалізації серця рекомендовано проводити всім хворим на ГПА, незалежно від наявності симптомів або змін на ЕКГ.

## Мікроскопічний поліангіїт

При МПА в патологічний процес зачленяються судини дрібного калібра (капіляри, венули, артеріоли), проте можуть уражатися й судини середнього калібра.

Поширеність МПА менша, ніж ГПА, і хворіють частіше чоловіки старше 50 років. Типовим є зачленення в патологічний процес нирок і легень, однак при МПА можуть уражатися

нервова система, шкіра, опорно-руховий апарат, очі, шлунково-кишковий тракт, а також серце. Ураження ССС менш вивчене при МПА, є не характерним і діагностується в 10-20% випадків. Утім, є дані про більшу частоту розвитку патології серця в таких хворих. Так, за даними дослідження за участю 85 пацієнтів із МПА, у 50,6% було виявлено патологію серця. Ознаки СН виявлено в 17,6% хворих, перикардит – у 10,6%, артеріальну гіпертензію – у 34%, ІМ – у 2,4%. Смертність пацієнтів, які перебували на лікуванні ГК і циклофосфамідом, становила 24,1%, при лікуванні тільки ГК – 48,4% (р<0,01), а 5-річна виживаність становила 74%. В іншому досліджені, проведенному в Китаї за участю 132 пацієнтів з АНЦА-СВ, у більшості з яких (97%) діагностовано МПА, у 2,3% – ГПА й у 0,7% – ЕГПА, ураження серця було виявлено в 19,7% випадків. У 46% цих пацієнтів діагностовано перикардит, у 34,6% – СН/кардіоміопатію, у 3,8% – аортальну недостатність і в 3,8% – порушення серцевого ритму. Слід зазначити, що не було виявлено взаємозв'язку між ураженням нирок, серця, віком і перебігом захворювання.

При МПА можливий розвиток тампонади серця, недостатності аортального клапана, гострої СН, зрідка спостерігають ураження серця внаслідок неконтрольованої вторинної артеріальної гіпертензії. H. Tahir і співавт. описали в пацієнта з МПА з ураженням легень і гострим пошкодженням нирок розвиток суправентрикулярної тахікардії, нестійкої шлуночкової тахікардії з позитивним ефектом застосування ГК, циклофосфаміду й плазмаферезу. Описано випадок стрес-кардіоміопатії такоцубо в 70-річного пацієнта з активним МПА й повним регресом симптомів ураження серця після лікування ГК.

За допомогою МРТ-ангіографії та МРТ із контрастом у пацієнтів із МПА, у яких були відсутні симптоми ураження серця, у 25% випадків виявлено фузіформні аневризми, у 87,5% – ектазії коронарних артерій і в 12,5% – некроз міокарда.

Слід зауважити, що патологія серця істотно погіршує прогноз, особливо в пацієнтів із МПА. Основними причинами смерті були гостра СН, порушення ритму серця, ІМ.

## Еозинофільний ГПА

ЕГПА характеризується наявністю бронхіальної астми, еозинофілії та інфільтрації еозинофілами тканин різних органів з утворенням гранульом. Для ЕГПА характерні еозинофільні запалення, екстраваскулярні гранульоми й некротизуючий васкуліт у пацієнтів із тяжкою бронхіальною астмою. ЕГПА – системне захворювання, при якому в патологічний процес може зачленатися практично будь-який орган. Ураження органів дихання спостерігають майже в усіх пацієнтів з ЕГПА з розвитком астми та утворенням легеневих інфільтратів, які швидко минають після застосування ГК. Ураження нервової системи зазвичай маніфестує множинним мононевритом і периферичною полінейропатією. Іншими позалегеневими проявами ЕГПА є ураження шкіри, ішемія кишківника, периферична нейропатія, міокардит тощо.

При ЕГПА АНЦА позитивні в 40-60% випадків, переважно зі специфічністю до МПО. Розрізняють два фенотипи ЕГПА: АНЦА-позитивний і АНЦА-негативний. Згідно з даними дослідження R. Sable-Fourtassou і співавт. у АНЦА-позитивних пацієнтів частіше розвивається ураження нирок, периферична нейропатія, тоді як у АНЦА-негативних – ураження серця й лихоманка. Під час гістологічного дослідження васкуліт рідше виявляють у АНЦА-негативних пацієнтів порівняно з АНЦА-позитивними. У цих двох групах пацієнтів з ЕГПА, ймовірно, переважають різні патогенетичні механізми: АНЦА-опосередкований процес в АНЦА-позитивних хворих та інфільтрація тканин еозинофілами з подальшим вивільненням токсичних білків у АНЦА-негативних хворих.

ЕГПА є одним із СВ, при якому ураження ССС є найпоширенішим і яке погіршує прогноз та підвищує смертність. Частота ураження серця змінюється в широких межах і може залежати від активності захворювання, спостерігається в 16-92% пацієнтів й асоц

2009), ураження серця було діагностовано в 45% пацієнтів з ЕГПА, які були АНЦА-негативними ( $p<0,05$ ), а рівень еозинофілів ( $p<0,001$ ) був вищим порівняно з таким у пацієнтів без ураження серця. У 50% хворих було виявлено порушення функції ЛШ, недостатність клапанів – у 73%, перикардіальний випіт – у 41%. Найтяжчий перебіг спостерігали в групі пацієнтів з ендоміокардитом (у 59%) із формуванням тромбів. Після середнього періоду спостереження, що становив 47 міс, у більшості хворих відзначали регрес ознак ураження серця, за винятком хворих з ендоміокардитом. У цій групі пацієнтів спостерігали два летальні випадки внаслідок кардіоміопатії та СН. Ці дані підтверджують результати дослідження, проведеного S. Mavrogeni і співавт., згідно з якими АНЦА-негативні пацієнти з ЕГПА та ендоміокардіальним фіброзом мають значно гірший прогноз.

Для ураження ССС при ЕГПА характерний субклінічний перебіг, симптоми відзначають у 26% пацієнтів, що підтверджують дані дослідження W. Szczeklik і співавт. Так, субклінічне ураження серця було виявлено в 90% хворих на ЕГПА в стадії клінічної ремісії за допомогою мультимодального скринінгу (ЕКГ, холтерівський моніторинг ЕКГ, тест із дозованим фізичним навантаженням, трансторакальна ЕхоКГ і МРТ серця). Ці результати можуть свідчити про те, що ураження серця в період клінічної ремісії є поширеним явищем і характеризується не тільки фіброзом у міокарді, а й запаленням. Окрім того, в ході дослідження значну еозинофілію (до початку імуносупресивного лікування) спостерігали в пацієнтів із порушеннями серцевого ритму та систолічною СН ( $p<0,05$ ) і було виявлено негативну кореляцію еозинофілії з фракцією викиду ЛШ ( $r=-0,65$ ,  $p<0,05$ ).

У дослідженні L. Guillemin і співавт. перикардит був діагностований у 22% пацієнтів при встановленні діагнозу ЕГПА, СН – у 9% і транзиторні порушення провідності – у 3%. За результатами дослідження R. Sable Fourtassou і співавт., у 35% пацієнтів спостерігали ознаки ураження ССС. Так, перикардит діагностовано у 25% хворих із розвитком тампонади в 7 випадках, кардіоміопатія – у 24% хворих, з яких 18% мали клінічні прояви СН. Окрім того, показано, що в 49% пацієнтів із відсутністю АНЦА діагностували ураження серця, на відміну від 12% у АНЦА-позитивних пацієнтів, що підтверджують дані дослідження R.M. Dennert і співавт., згідно з якими в 74% АНЦА-негативних пацієнтів було виявлено ураження серця.

Ураження міокарда розвивається внаслідок васкуліту коронарних артерій, їх оклозії, еозинофільної інфільтрації міокарда, виділення токсичних медіаторів активованими еозинофілами (зокрема, еозинофільного катіонного білка й великої основного протеїна), що призводять до пошкодження міокарда, формування в міокарді гранулем і сполучної тканини. Описано розвиток еозинофільного міокардиту в 67-річної пацієнтки з бронхіальною астмою. Під час проведення ЕхоКГ було виявлено дифузний гіпокінез стінок ЛШ, зниження фракції викиду ЛШ (30%). Окрім того, у крові спостерігали значну еозинофілію, підвищення рівня тропоніну T, еозинофільного катіонного білка та мозкового натрійуретичного пептиду. Діагноз ЕГПА був підтверджений за допомогою даних біопсії шкіри. Після проведення імуносупресивного лікування (преднізолон і циклофосфамід) та симптоматичного лікування СН стан хворої значно поліпшився.

Є дані про розвиток аортальної недостатності, гострої лівошлуночкової недостатності та повної атріовентрикулярної блокади в 56-річної пацієнтки з ЕГПА, діагноз якого було встановлено 20 років тому. Було проведено хірургічну корекцію вади серця та імплантацію постійного штучного водія ритму. За даними гістологічного дослідження виявлено некротизуюче гранулематозне запалення з інфільтрацією еозинофілами стулок клапана з їх потовщенням унаслідок запалення, частково – фіброзу. Стан хворої покращився після проведеного лікування преднізолоном та циклофосфамідом.

За результатами дослідження S. Hellemans і співавт., майже в 50% випадків міокардит і коронаріт є причиною смерті в пацієнтів із недіагностованими СВ. Залучення в патологічний процес коронарних артерій прижиттєво діагностують рідко, на відміну від даних аутопсій. При ЕГПА може розвиватися ішемія міокарда, асоційована з коронарітом та еозинофільною інфільтрацією. Проте стенокардія, ІМ є нечастими формами ураження ССС при цьому захворюванні. Атеросклероз коронарних артерій за результатами КГ виявлено в 15% пацієнтів. Однак є дані, що зміни епікардіальних артерій рідко виявляють за даними КГ.

У пацієнтів з ЕГПА виявляли надшлуночкові й шлуночкові порушення серцевого ритму та порушення провідності серця, зокрема блокаду правої/лівої ніжки пучка Гіса, повну атріовентрикулярну блокаду. Описано випадок раптової серцевої смерті, ймовірно, внаслідок розвитку фатальних аритмій.

Описано розвиток дилатаційної кардіоміопатії в пацієнтів з ЕГПА з утворенням внутрішньосерцевих тромбів.

Еозинофільний ендоміокардит і ендоміокардіальний фіброз з утворенням тромбів при ЕГПА спостерігають українські рідко. Проте, за даними T. Neumann і співавт., ендоміокардит із формуванням тромбів виявлено в 59% пацієнтів з ЕГПА та ураженням серця. Описано випадок розвитку ЕГПА у 26-річної хворої з анамнезом бронхіальної астми, риніту,

поліпів носа впродовж трьох років, у якої на тлі еозинофілії розвинулися легеневі інфільтрати й фульмінантний еозинофільний ендоміокардит, що ускладнився кардіогенным шоком після призначення антигестіста рецепторів цистеїнолових лейкотріенів (пранлукаст) для лікування бронхіальної астми й відміни ГК. Гострий некротизуючий еозинофільний ендоміокардит підтверджено за допомогою ендоміокардіальної біопсії. Стан пацієнтки покращився після інтенсивного лікування, що включало застосування інтрааортальної балонної контрпульсації та пульс-терапії ГК із відміною пранлукасту.

Легенева гіпертензія може розвиватися внаслідок ураження легень і спричиняти дисфункцію правого шлуночка.

### Діагностика АНЦА-СВ та уражень серцево-судинної системи

Діагностика АНЦА-СВ ґрунтуються на міждисциплінарному підході й включає оцінювання клінічних даних, результатів лабораторних та інструментальних досліджень з метою встановлення стадії й ступеня тяжкості захворювання. Проте золотим стандартом діагностики залишається гістологічне дослідження біоптатів тканин (зокрема нирок, слизової оболонки носа, легень тощо) на наявність некротичного васкуліту судин дрібного калібра.

Визначення АНЦА є важливим, однак слід зазначити, що відсутність АНЦА не виключає СВ, так само й позитивні тести на їх наявність не обов'язково підтверджують діагноз АНЦА-СВ. Чутливість ПР-3-АНЦА та МПО-АНЦА наведено в таблиці 3. За результатами дослідження Z.W. Shuai і співавт., рівні ПР-3-АНЦА (середні титри дорівнювали 1:60) не корелювали з активністю захворювання й ступенем ураження органів, а рівні МПО-АНЦА позитивно корелювали з активністю захворювання.

Таблиця 3. Захворювання, асоційовані з АНЦА зі специфічністю до ПР-3 і МПО		
Захворювання	Чутливість (%)	
	ПР-3-АНЦА	МПО-АНЦА
ГПА	70-80	10
МПА	30	60
ЕГПА	<5	40
Ідіопатичний серповидний гломерулонефрит	30	64

Діагностику ураження ССС проводять за допомогою ЕКГ, 24-годинного холтерівського моніторингу, ЕхоКГ, багатозрізової комп'ютерної томографії, МРТ, ендоміокардіальної біопсії, КГ, позитронно-емісійної томографії тощо.

При проведенні ЕКГ діагностують порушення серцевого ритму й провідності, ішемію міокарда тощо. За даними дослідження T. Neumann і співавт., зміни на ЕКГ було виявлено в 77% пацієнтів з ЕГПА: частіше діагностували зміни сегмента ST і зубця Т (у 63,6% випадків), блокаду правої чи лівої ніжки пучка Гіса (22,7%), шлуночкові порушення серцевого ритму (9%). За результатами 24-годинного холтерівського моніторингу виявлено більшу частоту суправентрикулярних і шлуночкових порушень ритму серця у хворих на ЕГПА порівняно з контрольною групою ( $p<0,05$ ). Дані дослідження, проведеної W. Szczeklik і співавт., показали, що в пацієнтів з ЕГПА виявлено більшу дисперсію коригованого інтервалу QT (QTc) при встановленні діагнозу ( $p<0,0001$ ) і в період ремісії ( $p=0,002$ ) порівняно з групою контролю.

ЕхоКГ є основним неінвазивним і доступним методом дослідження серця, за допомогою якого виявляють розширення порожнин серця, систолічну чи діастолічну дисфункцію ЛШ, клапанні вади серця, перикардит, тромби в порожнинах серця тощо. Так, при проведенні ЕхоКГ у 31,8% пацієнтів з ЕГПА в період ремісії фракція викиду ЛШ була нижче 50%, а рівень еозинофілів у периферичній крові – вищий. Ці дані підтверджують результати дослідження, проведеної W. Szczeklik і співавт., згідно з якими ураження серця при ЕГПА виявлено в 65% хворих, систолічна дисфункція ЛШ – у 30%. За даними роботи T. Neumann і співавт., у пацієнтів з ЕГПА зниження фракції викиду ЛШ виявлено в 50% випадків, недостатність мітрального клапана – у 27%, аортального – у 13,6%, трикуспідального – у 31,9%, перикардіальний випіт – у 41%, легеневу гіпертензію – у 27% і тромби в шлуночках серця – у 18%. Двовимірна спекл-трекінг ЕхоКГ дає змогу реєструвати порушення як глобальної, так і регіонарної скоротливості міокарда ЛШ, досліджуючи локальну деформацію будь-якого сегмента міокарда.

За допомогою комп'ютерної томографії можна виявляти не тільки кальцифікацію коронарних артерій, а і їх стенозування, наявність атеросклеротичної бляшки, легеневої емболії. МРТ серця є чутливим методом для раннього виявлення патології ССС. За допомогою МРТ ураження серця діагностують у пацієнтів із ремісією захворювання й за відсутності симптомів. За даними дослідження J. Margmursztajn і співавт., при проведенні МРТ серця в 70% пацієнтів у період ремісії ЕГПА було виявлено субклінічні зміни в міокарді.

У дослідженні, проведенному за участю невеликої кількості хворих на ЕГПА ( $n=8$ ), через 6 міс імуносупресивного лікування в 75% пацієнтів відзначали регрес змін з боку ССС (за результатами МРТ серця). Крім того, виявлено кореляцію між даними МРТ і 3D-ЕхоКГ. Дані дослідження S. Mavrogeni і співавт. узгоджуються з попередніми роботами, які показали наявність коронаріту приблизно в 78% пацієнтів із СВ, що наразі класифікують як МПА. Слід зауважити, що за відсутності симптомів і змін на ЕКГ при проведенні ЕхоКГ та МРТ серця патологію ССС виявлено в 38% пацієнтів з ЕГПА. Широка, навіть рутинна практика проведення МРТ у пацієнтів з АНЦА-СВ є виправданою для отримання суттєвої діагностичної та прогностичної інформації й проведення стратифікації ризику.

МРТ-ангіографію коронарних артерій можуть проводити для діагностики ураження коронарних артерій, зокрема їх ектазій та аневризм, ішемії міокарда (з використанням добутаміну, аденоозину), оцінювання перфузії міокарда із застосуванням гадолінію. У пацієнтів, у яких відсутні симптоми ураження ССС, при проведенні МРТ коронарних судин виявлено фузіформні аневризми коронарних артерій у пацієнтів із МПА та вузловим поліартрітітом, тоді як ектазії коронарних артерій – у пацієнтів із МПА та ГПА.

Для діагностики патології ССС за наявності показань можуть використовувати позитронно-емісійну томографію із застосуванням радіофармпрепарату фтордезоксиглюкози.

Мультимодальний скринінг допомагає виявити субклінічне ураження серця, яке впливає на прогноз.

### Лікування й прогноз

АНЦА-СВ є потенційно смертельними захворюваннями навіть в умовах проведення сучасної терапії. З часів перших описів ГПА вважали фатальним захворюванням зі смертністю 90% упродовж першого року після встановлення діагнозу. Однак проведення сучасної імуносупресивної терапії (застосування ГК і циклофосфаміду) в поєднанні з ад'ювантною терапією (антигіпертензивні препарати, нирково-замісна терапія) привело до покращення виживаності пацієнтів. Так, 5-річна виживаність пацієнтів з АНЦА-СВ становить приблизно 80%. Проте слід відзначити, що пацієнти з АНЦА-СВ мають вищу смертність порівняно з популяцією. Результати дослідження з використанням бази даних первинної практики Великої Британії показали, що ризик смерті в 9 разів вищий у перший рік після діагностування ГПА порівняно з групою контролю. За результатами дослідження C. Mukhtyar і співавт., 5-річна виживаність пацієнтів із ГПА, МПА та ЕГПА дорівнює 74-91, 45-76 і 60-97% відпов

А.М. Гнилорыбов, д. мед. н., профессор, С.Х. Тер-Вартанян, д. мед. н., профессор, В.А. Мелехина, Клиника современной ревматологии, г. Киев

# Внутривенная иммунотерапия и ее эффективность в ревматологии

**В последние годы во всем мире увеличивается использование в лечении широкого спектра заболеваний аутоиммунной природы препаратов иммуноглобулинов (ИГ), полученных из сыворотки большого количества доноров. Первые результаты использования этого метода были опубликованы в 1983 году. На первых этапах внедрения иммунотерапии в клиническую практику ее чаще применяли при аутоиммунных неврологических заболеваниях (синдром Гийена-Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, мультифокальная моторная нейропатия и некоторые другие состояния).**

Общность патологических механизмов и неудовлетворенность получаемыми результатами заставила ревматологов обратить внимание на внутривенную иммунотерапию как на перспективный метод лечения, особенно в случаях рефрактерности к стандартной терапии, и полученный опыт оказался успешным. Внедрению данного метода способствовала также его высокая безопасность и развитие высокотехнологичных методов очистки препаратов крови, в связи с чем риск заражения больных гепатитами или вирусом иммунодефицита человека был практически сведен к нулю. Доказательные исследования показали возможность и успешность такой терапии у пациентов со многими ревматическими заболеваниями.

Более широкому внедрению внутривенной иммунотерапии в ревматическую практику способствует также увеличение числа пациентов со множественными коморбидными и иммунодефицитными состояниями, при которых использование стандартной базисной терапии и иммунобиологических препаратов ограничено. Как показывает практика, в таких случаях можно успешно использовать внутривенное введение ИГ.

Настоящая статья представляет собой краткий критический обзор опыта современного применения внутривенной иммунотерапии в ревматологии.

## Механизмы действия концентрированных ИГ крови при ревматических заболеваниях

Хотя механизм действия ИГ до конца не изучен, считается, что эффекты этих препаратов опосредуются четырьмя путями:

1. Активация Fc-рецепторов иммунных клеток пациента через взаимодействие с Fc-фрагментом ИГ (модуляция или блокада рецепторов моноцитов и макрофагов).

2. Связывание комплемента больного Fc-фрагментом ИГ с ингибицированием комплементарного каскада и предупреждением образования так называемого мембранолитического атакующего комплекса (что особенно важно при миозитах).

3. Присутствие цитокинов, цитокиновых рецепторов и молекул (главного комплекса гистосовместимости) в лекарственном препарате.

4. Действие через антигенсвязывающие фрагменты – Fab (нейтрализация аутоантител).

## Приоритеты использования в ревматологии

В последнее десятилетие департаменты здравоохранения некоторых стран (США, Великобритания, Канады, Австралии, Уэльса) опубликовали рекомендации по применению внутривенной иммунотерапии, основанные на данных доказательной медицины и открытых нерандомизированных исследований,

а также на мнениях экспертов. В соответствии с этими рекомендациями были определены «цветные» показания-индикаторы для каждого диагноза, с которыми врачи должны «сверять» свои намерения по использованию ИГ при ревматических заболеваниях. Соответственно, «красные» индикаторы имеют наивысший приоритет, «синие» индикаторы – следующий (чуть более низкий) уровень приоритета. «Серые» индикаторы имеют еще более низкий приоритет и указывают на те случаи, при которых отсутствуют доказательства эффективности ИГ, поэтому их использование рассматривается и поддерживается только в исключительных обстоятельствах и на индивидуальной основе (табл. 1).

**Таблица 1. Некоторые показания к применению ИГ при ревматических заболеваниях**

**«Красный» (высокий) приоритет**  
Болезнь Кавасаки  
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия  
Синдром Гийена-Барре

**«Синий» (средний) приоритет**  
Воспалительные миопатии (дерматомиозит, полимиозит)  
Поражение сердца при неонатальной волчанке  
Аутоиммунная гемолитическая анемия (при системной красной волчанке – СКВ)

**«Серый» (низкий) приоритет**  
СКВ (случаи без вторичной иммуноцитопении)  
Инсульт при антифосфолипидном синдроме (АФС)  
Катастрофический АФС  
Системные васкулиты и ANCA-ассоциированные заболевания  
Васкулит центральной нервной системы

**«Черный» приоритет (нет прямых показаний)**  
Ревматоидный артрит  
Синдром хронической усталости

«Черный» индикатор указывает на отсутствие доказательств эффективности в настоящий момент и отсутствие оснований для применения.

Подчеркивается, что эти документы не носят запретительного характера, однако использование ИГ при низком приоритете может рассматриваться и поддерживаться только индивидуально.

## Использование внутривенной иммунотерапии при различных заболеваниях и ее эффективность

### «Красный» (высокий) приоритет применения ИГ

#### Болезнь Кавасаки

Болезнь Кавасаки является одним из наиболее частых васкулитов у детей, и при отсутствии лечения примерно у четверти пациентов развиваются серьезные аневризмы коронарных артерий. Первый успешный отчет об использовании ИГ в лечении болезни Кавасаки у 14 пациентов был получен в 1983 году. Метаанализ

клинических исследований подтвердил, что высокодозная терапия ИГ в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (ACK) весьма эффективна в снижении риска развития аневризм коронарных артерий.

В одном из Кохрановских обзоров были проанализированы 59 исследований и установлено, что даже однократное введение высокой дозы ИГ (2 г/кг) уже через 30 дней приводит к уменьшению количества аневризм коронарных артерий (R.M. Oates-Whitehead et al., 2003), и сделан вывод о важности использования у пациентов с болезнью Кавасаки препаратов ИГ и ACK, особенно в первые 10 дней от момента начала симптомов.

### Иммунная тромбоцитопения (ИТП), хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия и синдром Гийена-Барре, ассоциированные с СКВ

Первая публикация об эффективном использовании ИГ у молодого пациента с ИТП появилась в 1981 году: описывался случай, когда после введения



А.М. Гнилорыбов



С.Х. Тер-Вартанян

ИГ количество тромбоцитов крови неожиданно повысилось (P. Imbach, 1981). Это побудило использовать внутривенную иммунотерапию при других аутоиммунных заболеваниях. В настоящее время Британское общество гематологов предлагает применять ИГ в качестве терапии первой линии у пациентов с ИТП, если количество тромбоцитов достаточно низкое и есть предсказуемый риск кровотечения, а также в неотложных ситуациях. При ИТП, ассоциированной с СКВ, у 65% пациентов, получавших высокие дозы ИГ, наблюдалось увеличение уровня тромбоцитов до >50 г/л, хотя этот эффект был относительно кратковременным. Следовательно, ИГ следует рассматривать в тяжелых и резистентных случаях волчаночной тромбоцитопении, когда восстановление тромбоцитов должно быть достигнуто очень быстро, прежде чем будут приняты долгосрочные меры.

**Таблица 2. Рекомендации по применению ИГ при «красных» индикаторах**

Заболевание	Показания и дозы	Класс и уровень доказательств
Болезнь Кавасаки	Все подтвержденные случаи. Однократная инфузия ИГ в дозе 2 г/кг в течение 8-12 ч с ACK 80-100 мг/кг (в 3-4 приема)	I/A
ИТП при СКВ	ИГ в дозе 1 г/кг/сут в течение 2 дней, если стероиды и другие методы лечения не дали эффекта или были противопоказаны и если количество тромбоцитов необходимо повысить для предупреждения предсказуемого кровотечения, или в неотложных ситуациях	III/C
Синдром Гийена-Барре	5 инфузий в дозе 400 мг/кг/сут	III/C
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия	Если лечение началось в первые 3 мес, то ежемесячные курсы по 2 г/кг в течение 5 дней	III/C

**Примечания.** Рекомендации класса А требуют доказательств уровня Ia или Ib; класс В требует результатов клинических исследований, но не обязательно рандомизированных; класс С подразумевает наличие отчетов комитетов экспертов и/или авторитетных органов и обычно указывает на отсутствие достоверных доказательств.  
Уровни доказательств: Ia – на основании выводов метаанализов; Ib – на основании результатов по меньшей мере одного рандомизированного клинического исследования; IIa включает хорошо проработанные нерандомизированные клинические исследования; IIb – хорошо проработанные экспериментальные исследования; III – базируется на результатах исследований случаев или корреляций; IV – отражает мнение групп экспертов.

**Таблица 3. Рекомендации по применению ИГ при «синих» индикаторах**

Заболевание	Показания и дозы	Класс и уровень доказательств
Дерматомиозит/полимиозит	Резистентные случаи дерматомиозита, или для понижения дозы глюкокортикоидов, или в качестве терапии первой линии у лиц с опасным для жизни дерматомиозитом в дозе 2 г/кг/мес в течение 2-5 дней по меньшей мере 6 мес	IIa/B
Миозит с включениями	Лечение ИГ не рекомендовано	Ib/A
Анемия при СКВ	Лечение ИГ не рекомендовано	IIb/B
Врожденная блокада сердца при неонатальной волчанке	Может рассматриваться как профилактика при иммуномодулирующей дозе (2 г/кг) у Ro/La-позитивных матерей, которые ранее имели беременности с врожденной блокадой сердца	IIa/C

В руководстве Американской академии неврологии (2012) рекомендовано применение ИГ в лечении синдрома Гийена-Барре и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (уровень доказательств А). Существует также большое количество данных, подтверждающих целесообразность использования ИГ при первичном синдроме Гийена-Барре и относительно небольшое количество сообщений, которые описывают благоприятные исходы при ассоциированном с волчанкой синдроме. Поэтому рекомендуется использовать ИГ у больных СКВ с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией или с синдромом Гийена-Барре в первые 3 мес от начала симптомов (табл. 2).

## **Идиопатические воспалительные**

**миопатии**

Идиопатические воспалительные миопатии включают в себя полимиозит, дерматомиозит, ювенильный миозит и миозит с включениями. Результаты лечения при миозитах оценивают по улучшению мышечной силы, нормализации уровней мышечных ферментов крови и уменьшению кожных проявлений заболевания. Краеугольным камнем терапии были и остаются внутривенные или пероральные глюкокортикоиды с введением модифицирующих течение иммунодепрессивных агентов, таких как метотрексат, азатиоприн и гидроксихлорохин.

Нередко миозиты (дерматомиозит, полимиозит) оказываются устойчивыми к лечению высокими дозами глюкокортикоидов и базисных препаратов. В 1993 году в небольшом исследовании показано, что у 9 из 12 пациентов, получавших ИГ, наблюдалось значительное улучшение по сравнению с 3 из 11 пациентов, получавших только плацебо (M.C. Dalakas et al., 1993). Пациенты, получавшие пользу от ИГ, нуждались в повторных инфузиях каждые 6 нед. Кроме того, в открытом исследовании продемонстрировано, что у 25 из 35 пациентов с резистентным полимиозитом, получавших по 2 инфузии в месяц (1 г/кг/сут) на протяжении 4-6 мес, отмечено значительное улучшение, и у всех пациентов доза глюкокортикоидов была снижена более чем на 50%. Из них 12 респондентов остались в полной ремиссии после периода наблюдения, без лечения или применения даже низких доз глюкокортикоидов. Никаких серьезных побочных эффектов не было, и авторы пришли к выводу, что ИГ являются безопасными и эффективными для долгосрочного лечения резистентного полимиозита.

К сожалению, при миозите с включениями отмечается лишь незначительное улучшение силы некоторых групп мышц. Этот вывод сделан на основании результатов двойного слепого рандомизированного исследования 22 пациентов, в котором не обнаружено значимых различий между лечением и плацебо-контролем через 3 мес, что указывает на то, что лечение миозита с включениями с помощью ИГ может иметь только незначительный эффект.

Европейский дерматологический форум и Европейская федерация неврологических обществ рекомендуют использовать ИГ при резистентном дерматомиозите в терапии второй линии или в качестве средства, позволяющего снизить дозу глюкокортикоидов, а при угрожающем жизни дерматомиозите – в качестве препаратов первой линии. Они также предлагают ИГ в терапии второй линии при полимиозите, если иммunoисупрессивное лечение неэффективно. Европейская федерация неврологических обществ не рекомендует использование ИГ при миозите с включениями, в то время как Европейский дерматологический форум все же советует их применять, предлагая введение

2 г/кг за 2-5 дней в месяц на протяжении как минимум 6 мес, но, если улучшения не наблюдается, введение ИГ следует прекратить.

## **Аутоиммунная гемолитическая анемия при СКВ**

Аутоиммунную гемолитическую анемию обнаруживают у 12% пациентов с СКВ. Анемия не так отчетливо реагирует на применение ИГ, как при ИТП. В одном из исследований было показано, что только у 40% пациентов после введения ИГ состояние улучшалось, что регистрировали при увеличении уровня гемоглобина на 20 г/л в течение 10 дней. Из тех, кто лучше всего ответил на ИГ, чаще были пациенты с гепатомегалией или с тяжелой анемией.

Последние рекомендации по использованию ИГ позволяют предположить, что их можно использовать только в тяжелых случаях аутоиммунной гемолитической анемии, хотя фактические данные ограничиваются небольшим числом сообщений по этой теме. В одной из работ было установлено, что ИГ стабилизируют уровень гемоглобина у пациентов, резистентных к глюкокортикоидам (M.J. Wonderger et al., 2006). В другой же работе из 28 пациентов только у троих отмечено улучшение, притом преходящее (E. Gomarc Mennesson et al., 2006). Таким образом, на сегодня имеется недостаточно доказательств, подтверждающих эффективность ИГ в лечении аутоиммунной гемолитической анемии при СКВ (табл. 3).

## Использование ИГ при «серых» индикаторах

CK

В настоящее время чаще всего терапия ИГ при СКВ используется в качестве терапии «последней надежды» при наличии тяжелых органных проявлений волчанки, а положительные результаты показаны при нейропсихиатрическом люпусе, пан-никулите, иммунных цитопениях и тяжелом серозите. В последнее время с появлением биологических агентов отмечены случаи, когда моноклональные антитела были эффективны даже при отсутствии улучшения от ИГ. Хорошо известно, что

Продолжение на стр. 76.



**А.М. Гнилорыбов, д. мед. н., профессор, С.Х. Тер-Вартанян, д. мед. н., профессор, В.А. Мелехина, Клиника современной ревматологии, г. Киев**

# Внутривенная иммунотерапия и ее эффективность в ревматологии

Продолжение. Начало на стр. 74.

положительные отчеты публикуют чаще, чем отрицательные, и поэтому результаты отчетов о случаях, когда ИГ используются в качестве последнего средства с успехом, следует интерпретировать с осторожностью.

Два клинических испытания протестировали эффективность ИГ при СКВ; кроме того, опубликованы четыре открытых и одно ретроспективное исследование. Эти исследования включили в общей сложности 150 пациентов. В последней работе исследовали реакцию беременных женщин с СКВ на введение ИГ в сравнении с применением только преднизолона и нестероидных противовоспалительных средств. Пациенты в группе лечения получали в общей сложности 11 инфузий ИГ (500 мг/кг каждые 3 нед до 33-й недели гестации). Активность волчанки во время лечения в исследуемой группе значительно снизилась (с 0,72 до 0,13), тогда как значительных изменений в контроле не было (с 0,88 до 0,66). Также не зарегистрированы серьезные побочные эффекты. Авторы пришли к заключению, что применение ИГ улучшает исход беременности и снижает активность СКВ.

Во всех неконтролируемых открытых испытаниях сообщается о положительных результатах от применения ИГ. На основании полученных результатов можно предположить, что ИГ может быть полезным при острых «вспышках» СКВ, причем наибольшая выгода наблюдается в наиболее тяжелых случаях. Показано, что введение ИГ способствует уменьшению усталости, лихорадки и болевых синдромов.

Наконец, Sherer и соавт. провели ретроспективное исследование с участием пациентов с СКВ, получавших ИГ. Симптоматика у больных была разнообразной: язвы слизистых оболочек, лихорадка, сыпи, плевриты и перикардиты. В ходе лечения применяли однократное введение ИГ в дозе 500 мг/кг. При этом отмечен очень хороший результат, свидетельствующий о выраженному противовоспалительном эффекте: индекс SLEDAI снизился в среднем с 15 до 5. В целом результаты этого испытания оказались весьма многообещающими, хотя, к сожалению, авторы не предоставили информации о точном режиме дозирования ИГ в каждом отдельном случае и о других методах лечения, которые пациенты получали одновременно с ИГ.

## Антифосфолипидный синдром

АФС может приводить к ранним срывам беременности, мертворождениям или артериальным/венозным тромбозам. В мае 2012 года министерство здравоохранения Великобритании создало Национальную программу управления спросом (NDMP) и обновило клинические рекомендации, согласно которым больше не разрешено использование ИГ у беременных с АФС, хотя данный метод по-прежнему разрешен при катастрофическом АФС и инсульте.

Европейский форум по антифосфолипидным антителам создал Реестр случаев катастрофического АФС с целью помочь в разработке стратегий лечения. Реестр показал, что пациенты, получающие

антикоагулянты, глюкокортикоиды, плазмаферез, препараты ИГ, имеют наилучшую выживаемость (75%), тогда как среди пациентов, принимающих только антикоагулянты и глюкокортикоиды, выживаемость составляет 20%. К сожалению, введение ИГ изредка сопровождается тромбоэмболиями (частота – до 2%). Большинству пациентов, у которых развивалась тромбоэмболия, назначали высокие дозы ИГ с быстрыми темпами введения, и они имели множество других факторов риска. Поэтому было высказано предположение, что большую дозу (2 г/кг) ИГ следует вводить в течение 5 дней и продолжительность каждой инфузии должна составлять минимум 8 ч, поскольку эти меры снижают риск развития тромбоэмболии.

## ANCA-ассоциированные васкулиты

Грануломатоз с полиангитом, микроскопический полиангит и эозинофильный грануломатоз с полиангитом (синдром Churg-Strauss) составляют группу ассоциированных с ANCA васкулитов. Индукцию ремиссии обычно проводят с помощью циклофосфамида в сочетании с высокими дозами глюкокортикоидов. Однако применение циклофосфамида ассоциируется с риском овариальной недостаточности и бесплодия, даже в случае курсового лечения. Ритуксимаб не уступает циклофосфамиду по частоте индукции ремиссии при лечении ANCA-ассоциированного васкулита (исследование RAVE). Поддерживающая терапия обычно включает глюкокортикоиды, а также азатиоприн, метотрексат или лефлуномид.

В силу высокой токсичности перечисленных препаратов ИГ рассматривали

среди альтернативных вариантов лечения. В 1991 году Jayne и соавт. сообщили о положительных результатах применения ИГ у 7 пациентов с рефрактерностью к лечению, у которых на фоне применения ИГ симптомы улучшились в течение 2 дней – 3 нед. В другом открытом исследовании тех же авторов у 13 из 26 больных грануломатозом с полиангитом была достигнута полная ремиссия, а у 13 из 26 – частичная ремиссия через 8 нед терапии, которая сохранялась на протяжении 12 мес после начала лечения. Напротив, Richter и соавт. обнаружили, что только 6 из 15 пациентов частично ответили на ИГ через 4 нед, при этом ни у одного не было полной ремиссии. Тонкие различия между респондентами и не ответившими в этом исследовании привели авторов к гипотезе о том, что введение ИГ внутривенно может оказывать влияние на васкулит, но не на грануломатозный компонент заболевания. В первом исследовании, в котором изучали эффекты ИГ при персистирующем системном васкулите, был продемонстрирован значимый ответ через 3 мес, при этом снижение активности заболевания более чем на 50% отмечено у 14 из 17 пациентов.

Современное руководство Британского общества ревматологов и Британских специалистов здравоохранения в области ревматологии рекомендует рассматривать лечение ИГ при ANCA-ассоциированных васкулитах как альтернативную терапию у пациентов, рефрактерных к лечению, или у тех, кому стандартная терапия противопоказана, например, при наличии тяжелых инфекций, у тяжелобольных или во время беременности. Таким образом,

ИГ может быть важной и безопасной «мост-терапией» при тяжелом активном васкулите с наличием выраженной иммуносупрессии.

Резюме показаний к применению ИГ при «серых» индикаторах можно найти в таблице 4.

## «Черный» приоритет применения ИГ

В Великобритании NDMP не одобряет использование ИГ для лечения ревматоидного артрита и синдрома хронической усталости. Это связано с тем, что имеются достаточно эффективные методы лечения этих состояний, тогда как эффект ИГ не доказан. В случае ревматоидного артрита влияние ИГ на продукцию цитокинов противоречиво, а доказательства улучшения течения болезни основаны на неофициальных сообщениях. Аналогичным образом в 1990-е годы поначалу наблюдался определенный интерес к использованию ИГ в лечении синдрома хронической усталости, однако в 1997 году в хорошо спланированном двойном слепом рандомизированном исследовании у 99 пациентов не было установлено отчетливых преимуществ ИГ над плацебо (1% раствора альбумина).

## Выходы

- Внутривенная иммунотерапия с применением концентрированных ИГ крови – перспективный метод лечения аутоиммунных заболеваний, которому, к сожалению, сегодня уделяется незаслуженно мало внимания. В то же время он может быть эффективным инструментом в арсенале современного ревматолога.
- Препараты ИГ высокоэффективны в лечении болезни Кавасаки, идиопатической тромбоцитопении, катастрофического АФС с высоким уровнем доказательств. Существуют также доказательства эффективности использования ИГ в качестве препаратов второй линии при дерматомиозите/полимиозите и «мост-терапии» при ANCA-ассоциированных васкулитах.
- Внутривенная иммунотерапия эффективна в некоторых подгруппах пациентов с СКВ, особенно во время обострения болезни.
- Общий профиль безопасности ИГ очень хороший, и в литературе описаны лишь нетяжелые трансфузионные реакции. Тем не менее в ревматологической практике следует учитывать возможность повышенного риска развития тромбоэмболий, который составляет менее 2% при применении ИГ в высоких дозах. Эффективным методом профилактики тромбоэмбологических осложнений является медленная инфузия ИГ с наименьшей доступной концентрацией.
- Учитывая особую важность хорошей переносимости внутривенных ИГ, стоит отметить наличие в Украине высокоочищенного поливалентного IgG-содержащего ИГ для внутривенного введения (препарата Октагам компании Octapharma, Швейцария). Хорошая переносимость препарата Октагам была доказана в ходе 11-летнего проспективного наблюдательного исследования.
- Кроме того, для препарата Октагам характерны высокая максимально допустимая скорость введения (0,08 мл/кг/мин), высокий уровень вирусной безопасности и удобные условия хранения (от +2 до +25 °C).
- Существует очевидная необходимость в дальнейшем изучении эффективов внутривенной иммунотерапии при различных ревматических заболеваниях.

Список литературы находится в редакции.

**О.Б. Яременко, д. мед. н., професор А.В. Меліксян, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ**

# Неонатальний вовчак

**Під неонатальним вовчаком (НВ) розуміють симптомокомплекс, що діагностують у новонароджених, матері яких страждають на системні захворювання сполучної тканини (СЗСТ) із наявністю антитіл (АТ) до антигенів Ro(SS-A) і La(SS-B), і найчастіше проявляється двома ознаками – ураженням шкіри та провідної системи серця. НВ трапляється з частотою 1 на 15-20 тис. новонароджених і частіше серед білого населення планети [7]. Проблема своєчасної діагностики й насамперед запобігання НВ тісно пов’язана з підвищеннем якості надання медичної допомоги жінкам з аутоімунними захворюваннями та позитивними змінами у питаннях планування вагітності в таких жінок.**

**З історії вивчення.** У 1954 році С.Н. McCuistion і Е.Р. Schoch уперше описали типові шкірні прояви в дитини, мати якої страждала на системний червоний вовчак (СЧВ), й запропонували термін «neonatal lupus erythematosus», що надовго закріпило цей не зовсім точний термін у світовій літературі. Пізніше, у 1983 році, J.S. Scott, P.J. Maddison і співавт. уперше припустили наявність взаємоз’язку між материнськими АТ до рибонуклеопротеїдів та вродженою блокадою серця (ВБС) у новонароджених. Наразі в Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) НВ міститься в рубриці Р.83 («Інші зміни зовнішніх покривів, специфічні для плоду та новонародженого»), в англомовній літературі використовують як синоніми терміни «neonatal lupus syndrome», «congenital lupus», «congenital lupus erythematosus», «neonatal lupus erythematosus», із яких, на нашу думку, найближчим до сутнісної характеристики цього синдрому є перший.

**Клінічні прояви.** За даними світових літературних джерел, переважна більшість випадків НВ проявляється у вигляді ізольованих форм, серед яких найчастіше трапляються шкірні висипання (25-32% у загальній картині) та ураження серця (15-24%). Шкірна висипка зазвичай представлена поліціклічними зливними елементами, які локалізуються на шкірі голови, шиї та верхніх кінцівок, з’являються протягом перших 6-8 тиж життя і нерідко посилюються на тлі інсоляції. Що стосується ураження серця, то воно включає міокардит із порушеннями серцевого ритму та провідності (атріовентрикулярні блокади 1, 2 ступеня); повну поперечну блокаду серця з поєднанням або без клапанних вад (у 15-20% випадків призводять до загибелі плода); дилатаційну кардіоміопатію, ендокардіофіброзеластоз тощо. Прояви з боку інших систем та органів, такі як тромбоцитопенія, анемія, гепатомегалія, транзиторна гіперблірубініемія, спленомегалія, пневмоніт, становлять близько 15-18% випадків і зазвичай мають минущий характер. У 30-40% випадків НВ маніфестує поєднанням різних клініко-лабораторних проявів. Наявність в анамнезі дитини НВ не є передумовою розвитку аутоімунного захворювання в підлітковому чи дорослому віці, хоча в літературі описано випадки розвитку СЧВ або хвороби Шегрена у таких дітей.

Важається, що саме АТ до Ro(SS-A) і La(SS-B) належить провідна роль у патогенезі НВ, при цьому розвиток шкірних проявів пов’язують насамперед з АТ до La(SS-B), а ВБС – із наявністю АТ до Ro(SS-A). Останні представлениі білками з молекулярною масою 52 і 60 кДа, із яких більш патогенними є поліпептиди масою 52 кДа. Е. Jaeggi, С. Laskin і співавт. у своєму дослідженні довели наявність кореляції між титрами АТ до Ro(SS-A) та розвитком ВБС і зазначили, що клінічно значущим є титр АТ  $\geq 50$  Од/мл.

**Матері новонароджених із НВ.** АТ до Ro(SS-A) та La(SS-B) виявляються при таких аутоімунних захворюваннях, як СЧВ із синдромом Шегрена чи (рідше) без нього, дискоїдний червоний вовчак, що асоціюється з наявністю АТ до La(SS-B), хвороба Шегрена (первинний синдром Шегрена), системна склеродермія із синдромом Шегрена, ревматоїдний артрит із синдромом Шегрена, інші аутоімунні захворювання (первинний біларній цироз печінки, аутоімунний тиреоїдит) із синдромом Шегрена.

Слід зазначити, що не в усіх матерів, які мають АТ до Ro(SS-A) та La(SS-B), народжуються діти з НВ: усього лише у 2-5% новонароджених діагностують це захворювання, в 1-3% випадків розвивається ВБС. Це дає змогу припустити, що, крім материнських АТ, є інші фактори, які зумовлюють розвиток НВ. Встановлено, що ризик народження хворої дитини підвищується за умови наявності HLA-B8 і HLA-DR3. Імовірно, певну роль відіграють статеві гормони: співвідношення хворих дівчаток до хлопчиків становить 2:1, що пов’язують із посилювальним ефектом естрадіолу. Цікаво, що ризик народження другої дитини з ВБС у хворої матері зростає у 6-10 разів, навіть якщо перша дитина мала лише шкірні прояви, асоційовані з материнськими АТ до Ro(SS-A) та La(SS-B). Шкірна форма трапляється частіше в дітей, матері яких не мали діагностованого СЗСТ. За різними даними, у 70-90% матерів, що не мали СЗСТ на момент народження хворої дитини, протягом десяти років розвивається аутоімунне ревматичне захворювання.

**Лікування та профілактика.** Наразі протоколу лікування НВ не розроблено, але з урахуванням результатів останніх досліджень сформульовано рекомендації щодо запобігання розвитку та лікування цього синдрому. Вони містять такі пункти:

1. Хворим жінкам зі встановленим діагнозом рекомендовано приймати профілактичні дози гідроксихлорохізу за 6 тиж до планованої вагітності й увесь час упродовж вагітності. Ефективність застосування високих доз дексаметазону, плазмаферезу та внутрішньовеневого введення імуноглобуліну не було доведено.

Починаючи з 16-го тижня вагітності забезпечити щотижневу доплерометрію судин пуповини для вчасної діагностики затримки внутрішньоутробного розвитку та ехокардіографічне (ЕхоКГ) дослідження для моніторингу розвитку серця плода, адже маніфестація кардіальних ускладнень зазвичай настає з 18-го по 24-й тиждень гестації, що пов’язано з підвищением трансплацентарного транспортування IgG у II триместрі.

2. Пологи мають бути заплановані в залихах третинного рівня задля вчасного встановлення електрокардіостимулятора в разі ВБС.

3. У разі діагностування ізольованої шкірної форми, гематологічних проявів або поодиноких проявів з боку інших органів та систем дитина лікування не потребує.

4. Дитину спостерігати до 6-7 міс (в окремих випадках – до 9) з контролльним аналізом крові для підтвердження елімінації материнських АТ.

## Випадок із клінічної практики

Наведемо клінічний випадок НВ у 3-місячної дівчинки, мати якої звернулася в клініку в серпні 2016 року зі скаргами на висипку на обличчі дитини (фото).

Анамнез дитини: народилася здоровою, але у віці 6 тиж було помічено появу яскраво-рожевої плями в скроневій ділянці зліва, яка поступово збільшувалася, стала кільцеподібною, з часом на обличчі з’явилися нові плямисто-кільцеподібні елементи з тенденцією до злиття, збільшення. Підвищення температури, погіршення загального стану дівчинки не спостерігали,

укусів кліщів і комах не зафіксовано. Мати дитини зазначила, що під впливом сонячних променів висипка стає більш яскравою. У зв’язку з прогресуванням висипки дитину було госпіталізовано в стаціонарну педіатричну установу, де за результатами оглядів спеціалістів, загальноклінічних лабораторних обстежень встановлено діагноз токсикоалергічного дерматиту. Унаслідок лікування дексаметазоном спостерігалася позитивна динаміка: значне зменшення інтенсивності екзантеми, проте після відміни препарату висипка поновилася.



У матері на момент обстеження скарги відсутні. З анамнезу: вагітності – 3, пологів – 2, має здорового сина 8 років, друга вагітність – викидень. Два роки тому перенесла «паротит» – спостерігалося припухання привушних слинних залоз, переважно лівої, без ознак інфекційного захворювання. Лікування не отримувала, припухання залоз регресувало за 2 тиж. Під час цілеспрямованого опитування не отримано інформації про наявність скарг або симптомів «ревматологічного кола», включаючи артраплії, шкірну висипку, гіпертермію, сухість у роті та очах, проте жінка зазначила, що під час тривалої роботи за комп’ютером або читання з’являється відчуття «піску в очах», частіше виникає бажання зморгнути. На комп’ютерні томограмі щелепно-лицевої ділянки, яку виконували за 3 міс до звернення, зафіксовано збільшення підніжньощелепних лімфатичних вузлів зліва.

Під час огляду матері клінічно значущих відхилень з боку доступних для фізикального обстеження органів і систем не знайдено. В результаті призначених лабораторних та інструментальних досліджень виявлено низку діагностично значущих змін: швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – 42 мм/год (референтні значення – до 20 мм/год); С-реактивний білок (СРБ) – 34 мг/л (референтні значення – до 5 мг/л); ревматоїдний фактор – 72 МО/мл (референтні значення – до 14 МО/мл); антинуклеарні антитіла (АНА) – позитивні (норма – негативні); АТ до Ro(SS-A) 52/60 і La(SS-B) >8 Од (негативний результат – до 1 Од), інші АТ до ядерних антигенів – негативний результат; тимолова проба – 14 Од/л (референтні значення – до 4 Од/л). Проба Ширмера показала істотне зменшення продукції слізної рідини з обох боків: OD – 5 мм, OS – 7 мм (норма – не менше 15 мм за 5 хв). Рентгенографія органів грудної клітки, електрокардіографія (ЕКГ) та ЕхоКГ патології не виявили.

Зважаючи на дані анамнезу (неасоційований з інфекцією) епізод припухання привушних слинних залоз у дорослому віці,



**О.Б. Яременко**

збільшення підніжньощелепних лімфатичних вузлів, непрямі ознаки зниження сльозопродукції), лабораторних обстежень (ознаки активного запального процесу – підвищення ШОЕ та рівня СРБ, високий рівень ревматоїдного фактора без ознак артриту, позитивні АНА, значне підвищення рівня АТ до Ro(SS-A) і La(SS-B), тимолової проби за відсутності відхилень в інших печінкових тестах), підтверджено за допомогою проби Ширмера двобічне зниження продукції слізної рідини, матері було встановлено діагноз: хвороба Шегрена, хронічний перебіг, 2 ступінь активності, з ураженням слинних (сіалоаденіт, лімфаденопатія) і слізних залоз (ксерофталмія). АНА (+), AT-Ro(SS-A) (+), AT-La(SS-B) (+), РФ (+). Рекомендовано провести ультразвукове дослідження слинних залоз та біопсію дрібних слинних залоз слизової оболонки рота.

Після отримання результатів обстеження матері було прийнято рішення дообстежити дитину. В клінічному аналізі крові – всі показники в межах вікової норми, рівень СРБ не підвищений, виявлено АНА (позитивні) й АТ до Ro(SS-A) 52/60 і La(SS-B) >8 Од/л, інші лабораторні параметри, включаючи РФ і тимолову пробу – без патологічних змін. Результати ЕКГ та ЕхоКГ дитини нормальні.

З огляду на наявність у матері хвороби Шегрена з високими титрами АТ до Ro(SS-A) та La(SS-B), виявлення в крові дівчинки таких самих АТ за відсутності клініко-лабораторних ознак СЗСТ дитині встановлено діагноз: неонатальний вовчаковий синдром з ураженням шкіри (ерітематозний дерматит). АНА (+), AT-Ro(SS-A) (+), AT-La(SS-B) (+).

Отже, можна зробити висновок, що розвиток НВ у цієї дитини був зумовлений трансплацентарною передачею материнських АТ до Ro(SS-A) і La(SS-B), виявлення в крові дівчинки таких самих АТ за відсутності клініко-лабораторних ознак СЗСТ дитині встановлено діагноз: неонатальний вовчаковий синдром з ураженням шкіри (ерітематозний дерматит). АНА (+), AT-Ro(SS-A) (+), AT-La(SS-B) (+). Системне лікування в цьому випадку не показано, варто лише уникати потрапляння на шкіру дитини прямих сонячних променів, що може спровокувати появу нових висипань чи посилити їх вираженість. Можливе місцеве застосування глюкокортикоїдних кремів або мазей. Матері було рекомендовано після дообстеження спостерігатися у ревматолога для лікування захворювання в майбутньому, узгоджуючи його ініціацію із закінченням грудного вигодування. Хоча, згідно із сучасними рекомендаціями Європейської протиревматичної ліги (EULAR) із фармакотерапії ревматичних захворювань під час вагітності та лактації, жінка може без шкоди для дитини приймати глюкокортикоїди та деякі інші лікарські засоби, відносно доброкісній перебіг захворювання у матері дає змогу на кілька місяців відтермінувати початок лікування.

# Ураження опорно-рухового апарату у хворих на цукровий діабет і способи їх корекції

**Діабетичні артропатії є частим ускладненням цукрового діабету (ЦД) і зустрічаються, за даними літератури, у більш ніж половини хворих на ЦД 1 типу та у 20-25% пацієнтів із ЦД 2 типу. Найчастішими ураженнями кістково-суглобової системи при діабеті є остеоартроз колінних суглобів, который виникає як наслідок особливостей метаболічного синдрому, а також плечолопатковий періартрит із синдромом обмеження рухомості суглобів та іноді супутнім теносиновітром долонь. Крім того, серед цих хворих досить поширені синдром діабетичної стопи й остеопороз [1].**

Головною причиною зауваження кістково-м'язової системи є абсолютний дефіцит інсуліну, що призводить до зниження вироблення остеобластами колагену й лужної фосфатази (ЛФ), необхідних для утворення кісткового матриксу та його мінералізації; зменшення стимуляції остеокластів, опосередкованої інсуліноподібним фактором росту. При цьому відзначають пряний вплив високої концентрації глюкози на опорно-руховий апарат за рахунок кінцевих продуктів глікозилування й посилення резорбції кістки остеобластами. Крім того, при зниженні секреції інсуліну спостерігають нестачу активних метаболітів вітаміну D, що призводить до зниження всмоктування кальцію в кишківнику. При цьому розвивається негативний баланс неорганічних елементів в організмі й посилення резорбції кісткової тканини. Нейрогенна остеоартропатія у хворих на ЦД наразі є найпоширенішою формою з усіх нейрогенних артропатій [2-4].

Донедавна в літературі було описано дві конкуруючі теорії розвитку артропатії при ЦД: нейросудинну та нейротравматичну. Згідно з нейросудинною теорією процес остеоартропатії є трофічним розладом, який виникає внаслідок посилення кровотоку в кістковій тканині з надмірною неконтрольованою активизацією остеокластів [5, 6]. Нейротравматична теорія говорить, що відсутність захисної чутливості сприяє неоптимальному навантаженню на кінцівку, в результаті чого виникають мікропереломи. Посилення шунтового кровотоку та ендотеліальна дисфункція при ЦД активують окремі цитокіни, які, у свою чергу, активують остеобласти [7]. Ідентичні механізми остеолізу й руйнування кістки характерні для ревматоїдного артриту та для системних захворювань сполучної тканини. Виявлено також, що в процесі кальцифікації судин беруть участь цитокіни запалення та порушення кальцій-фосфорного гомеостазу [8, 9].

Слід зазначити, що у хворих на ЦД 2 типу вказані ураження комбінуються з порушеннями, характерними для остеоартрозу: зміна ремоделювання кісткової тканини, що призводить на ранніх стадіях захворювання до розрідження, а потім до потовщення кістки, погіршення її якості, синовіальне запалення, при якому виявляється збільшення експресії прозапальних медіаторів і збільшення катаболізму матриксу суглобового хряща. Синовіїт активує сенсорні нервові волокна, спричиняє біль та нейрогенне запалення [10, 11]. Тобто формується хронічне запальне захворювання, при якому переважну роль відіграє дисбаланс цитокінів (інтерлейкіну-ІЛ-1,-6,-17, фактора некрозу пухлин-α-ФНП-α). При цьому хондроцити експресують рецептори для ІЛ-1, що підвищує їх чутливість до цього цитокіну [12-15]. Роль ІЛ-1 полягає в його впливі на плазміноген, що сприяє перетворенню останнього на активний плазмін, який, у свою чергу, переводить неактивні прометалопротеази в активну форму, посилюючи деградацію по-зклітинного матриксу. Катаболічна дія ІЛ-1 проявляється в його здатності стимулювати вироблення хондроцитами й синовіоцитами

для внутрішньосуглобового застосування, завдяки яким ліки можна вводити безпосередньо в місце ураження, зокрема препарат Алфлутоп. Він є біологічним коктейлем, його розчин містить біоактивний концентрат із дрібної морської риби, до складу котрого входять: хондроїтінсульфат, амінокислоти, поліпептиди, солі макро- та мікроелементів (Na, K, Ca, Mg, Fe, Zn, Cu), сполуки групи гліцерофосфоліпідів. Тобто можна відзначити, що цей засіб містить природні глюкозаміноглікані [26]. Слід зауважити, що досліджені щодо ефективності Алфлутопу у хворих на діабетичну остеоартропатію досі практично не проводили.

**Мета дослідження –** оцінити ефективність застосування хондропротектора Алфлутопу у хворих на ЦД з ураженнями опорно-рухового апарату.

## Матеріали та методи

В умовах ендокринологічного відділення комунального закладу охорони здоров'я

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих

Показник, одиниці вимірювання	ЦД 1 типу (n=33)	ЦД 2 типу (n=51)
Вік, років	53,67±1,08	57,60±1,19
ОТ/ОС	0,850,01	0,910,01
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,9±0,31	30,1±0,62
Тривалість захворювання на ЦД		
<5 років	0	9
6-10 років	9	28
>10 років	24	14
Показники вуглеводного обміну		
Глюкоза крові натще, ммоль/л	9,87±0,46	8,23±0,24
HbA <sub>1c</sub> , %	8,8±0,3	7,43±0,25

Таблиця 2. Динаміка показників за ВАШ і WOMAC (M±m)

№	Показники	Перша група (n=41)			Друга група (n=43)		
		До лікування	Через 2 тиж	Через 8 тиж	До лікування	Через 2 тиж	Через 8 тиж
1	ВАШ, спокій	43,56±1,01	37,23±1,02*	36,56±1,2*	44,34±1,02	34,12±1,21*	31,21±1,21*
2	ВАШ, рухи	63,28±1,03	53,56±1,28*	52,23±1,08*	63,39±1,62	47,65±1,23*	42,54±1,38*
3	WOMAC, біль	24,43±0,54	21,34±0,62*	20,98±0,75*	25,12±0,28	20,54±0,75*	18,46±0,55*
4	WOMAC, скутість	5,24±0,2	4,78±0,12	4,52±0,19*	5,21±0,21	4,19±0,19*	3,89±0,17*
5	WOMAC, функціональна недостатність	65,28±1,71	64,15±1,62*	63,78±1,54*	65,56±1,52	62,24±1,81*	59,14±1,23*

Примітки. M – вибіркове середнє; m – стандартна похибка середнього; \*статистична значущість відмінностей ( $p<0,05$ ) порівняно зі станом до лікування.

Таблиця 3. Окремі біохімічні показники у хворих на ЦД у динаміці лікування Алфлутопом (M±m)

№	Показники	Перша група (n=41)			Друга група (n=43)		
		До лікування	Через 2 тиж	Через 8 тиж	До лікування	Через 2 тиж	Через 8 тиж
1	Рівень кальцію в сироватці крові, ммоль/л	2,32±0,15	2,4±0,07	2,43±0,19*	2,31±0,02	2,38±0,07*	2,48±0,19*
2	Рівень кальцію в сечі, ммоль/л	6,21±0,33	4,45±0,6*	3,57±0,5*	6,19±0,17	4,43±0,05*	3,54±0,02*
3	Рівень магнію в сироватці крові, ммоль/л	0,83±0,04	0,98±0,15	1,01±0,12*	0,84±0,12	1,02±0,15*	1,12±0,03*
4	Рівень фосфору в сироватці крові, ммоль/л	0,73±0,04	0,78±0,19	0,88±0,03*	0,73±0,0	0,86±0,09*	0,97±0,07*
5	Уміст ЛФ, од.	1,16±0,04	1,17±0,07	1,21±0,05*	1,16±0,04	1,17±0,07	1,22±0,05*
6	Уміст загальних хондроїтінсульфатів, г/л	0,31±0,05	0,30±0,16	0,29±0,17	0,31±0,05	0,25±0,06*	0,15±0,03*

Примітки. M – вибіркове середнє; m – стандартна похибка середнього; \*статистична значущість відмінностей ( $p<0,05$ ) порівняно зі станом до лікування.

«Обласна клінічна лікарня – центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» м. Харкова (база кафедри внутрішньої медицини № 3 Харківського національного медичного університету) під наглядом перебували 84 хворі на ЦД із проявами остеоартриту (38 чоловіків, 46 жінок), переважно в стадії субкомпенсації, з них 33 хворі на ЦД 1 типу та 51 хворий на ЦД 2 типу. Тривалість захворювання – від 4 до 27 років, середній вік пацієнтів становив  $56,42 \pm 1,17$  року. Під наглядом перебували хворі з переважним ураженням плечових (56 осіб) і колінних суглобів (28 осіб).

Клінічне обстеження пацієнтів включало аналіз скарг, збір анамнезу, фізикальний огляд та оцінку антропометричних показників – зросту, маси тіла, обхвату талії (ОТ), обхвату стегон (ОС), визначення індексу маси тіла (IMT = вага, кг / зрост, м<sup>2</sup>) і співвідношення ОТ/ОС. Відповідно до загальноприйнятих критеріїв при визначенні ОТ >94 см у чоловіків та >80 см у жінок констатували абдомінальне ожиріння. Згідно з індексом Кетле діагноз «ожиріння» встановлювали хворим при IMT ≥30 кг/м<sup>2</sup> (табл. 1).

**Обстеження хворих проводили згідно з протоколами Міністерства охорони здоров'я (Наказ від 12.10.2006 № 676 та Наказ від 21.12.2012 № 1118). План обстеження містив вивчення показників вуглеводного обміну з визначенням рівня глюкози крові натще (ГКН), рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>); біоелементного балансу (біохімічним методом) – вміст калію (К), кальцію (Ca), магнію (Mg), фосфору (P); активності ЛФ, рівня серомукоїдів (СМ) орциновим методом, сіалових кислот (СК) калориметричним резорциновим методом та С-реактивного протеїну (СРП) за реакцією преципітації в капілярах. Усім хворим проводили рентгенологічне дослідження опорно-рухової системи. Інтенсивність болю в суглобах у спокої та під час рухів оцінювалася за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) і становила 40 мм у всіх хворих.**

До початку дослідження хворі не отримували терапії Алфлутопом. На момент дослідження 45 хворих із 84 приймали нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) для зменшення виразності больового синдрому, прийом іх був ситуаційним або курсовим протягом 5-7 днів. З метою вивчення впливу Алфлутопу на перебіг артрапатії пацієнтів розподілили на дві групи. На тлі стандартної терапії ЦД (дієта, інсулінотерапія чи цукрознижувальні препарати) перша група хворих (n=41) отримувала лікування з призначенням НПЗП, у другій групі (n=43) додатково до терапії НПЗП було застосовано хондропротектор Алфлутоп. Групи були зіставними за основними демографічними та клінічними характеристиками й не мали відмінностей щодо характеру й частоти супутніх захворювань. Зважаючи на обмежені терміни перебування хворих у стаціонарі, ми дещо модифікували й інтенсифікували схему призначення Алфлутопу (патент України на корисну модель від 25.04.2013 № 79795 Л.В. Журавльової, В.О. Федорова, Н.К. Александрової, М.О. Олійник «Способ лікування остеоартропатій у хворих на цукровий діабет»). Препарат застосовували за схемою: по 1 мл внутрішньосуглобово через день, 5 ін'екцій (курс лікування в стаціонарі), в подальшому – щоденно по 1 мл внутрішньо'язово загальним курсом 20 ін'екцій. НПЗП приймали протягом 10 днів.

Ефективність терапії оцінювали за виразністю болю в суглобах у спокої та під час рухів за ВАШ, індексом WOMAC (Western Ontario and McMaster University), який включає визначення виразності болю, скрутості, порушення функції суглобів і сумарний бал. Дослідження проводили на початку лікування, через 2 тиж (лікування в стаціонарі) та через 8 тиж після початку лікування.

### Результати та обговорення

ІМТ був значно вищий у хворих на ЦД 2 типу. Усі обстежені пацієнти з ЦД переважно перебували в стані субкомпенсації. Середній рівень ГКН у хворих на ЦД 1 типу становив  $9,87 \pm 0,46$  ммоль/л, 2 типу –  $8,24 \pm 0,24$  ммоль/л; рівень HbA<sub>1c</sub> при ЦД 1 типу становив  $8,8 \pm 0,3\%$ , 2 типу –  $7,43 \pm 0,25\%$  (табл. 1).

Основними клінічними проявами ураження суглобів були біль, обмеження рухів та припухлість над суглобами, в окремих випадках – їх деформація, осалгій.

На тлі проведеної терапії позитивну динаміку спостерігали в обох групах хворих після закінчення курсу лікування в стаціонарі. Було відзначено зменшення больового синдрому в уражених суглобах (перша група – 32 хворі, друга – 39), збільшення обсягу рухів (22 та 31 хворий відповідно), зменшення припухlostі над суглобами (15 та 26 хворих відповідно), зникнення осалгій (8 та 11 хворих відповідно). Аналіз показників болю за ВАШ виявив достовірне зниження болю через 4 тиж після початку лікування в обох групах. До 8-го тижня після початку лікування в групі хворих, які отримували Алфлутоп, біль у спокої зменшився на 58%, під час рухів – на 31%, тоді як у групі хворих, які приймали НПЗП, біль у спокої зменшився на 44%, під час рухів – на 23%, що може свідчити про вплив Алфлутопу на виразність больового синдрому. На тлі лікування відзначали зменшення болю за WOMAC у першій групі на 14,12%, у другій – на 26,5%. Статистично значущо зменшилася скутість у суглобах ( $p<0,05$ ) та покращився функціональний індекс WOMAC ( $p<0,05$ ) в обох групах, але виразнішу позитивну динаміку спостерігали у другій групі ( $p<0,05$ ) (табл. 2).

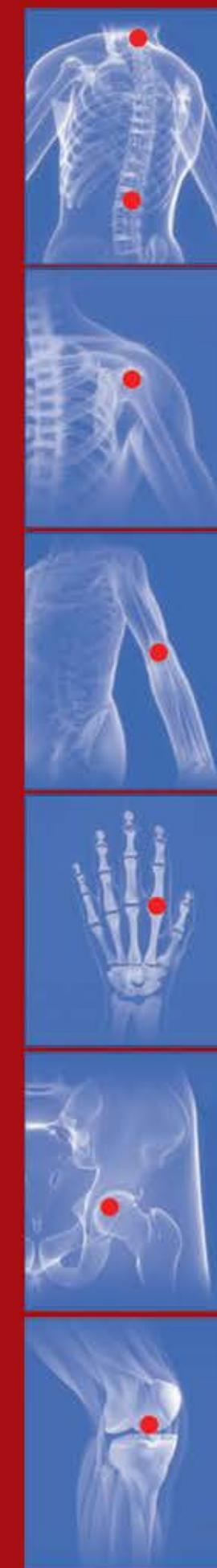
Як ми можемо побачити з рисунків 1-3, на тлі терапії відзначали достовірне зниження рівня СРП через 2 тиж після початку лікування в обох досліджуваних групах ( $p<0,05$ ), проте через 8 тиж після початку лікування виразніше його зниження спостерігали у другій групі хворих, які отримували Алфлутоп ( $p=0,006$ ). Також за даними досліджень рівня СМ та СК виявлено позитивну динаміку цих показників у хворих обох груп, але за період лікування в стаціонарі повної нормалізації цих показників не відбулося.

При визначенні біоелементного балансу спостерігали зниження вмісту фосфору ( $0,73 \pm 0,04$  ммоль/л) у сироватці крові та гіперкальційурію ( $6,21 \pm 0,33$  ммоль/л), які були більш виражені у хворих на ЦД 1 типу та за тяжкого перебігу захворювання (табл. 3). Виявлені зміни можуть бути зумовлені абсолютною чи відносною недостатністю інсуліну, що призводить до порушення метаболічних процесів і відіграє негативну роль щодо стану кісткової матриці. У свою чергу, підвищення осмотичного діурезу за декомпенсації ЦД призводить до порушення реабсорбції Ca та P у ниркових канальцях (наявність гіперкальційурії та гіперфосфатуриї), тобто до негативного балансу Ca, P, іноді Mg в організмі (табл. 3).

За даними біохімічних досліджень сироватки крові (ЛФ, рівні кальцію, магнію та фосфору) виявлено незначну позитивну динаміку у хворих обох груп, але за період лікування в стаціонарі повної нормалізації цих показників не спостерігали. Проте під час проведення контрольного обстеження через 8 тиж було зафіксовано вірогідну нормалізацію мінеральних показників, особливо у другій групі, що свідчить про нормалізацію фосфорно-кальцієвого балансу. Також у хворих, які приймали Алфлутоп, через 8 тиж відзначали покращення рівня загальних хондроїтінсульфатів до  $0,15 \pm 0,03$  г/л,

# Алфлутоп®

**Ефективність, доведена 15-річним досвідом застосування в Україні та багатьох країнах світу**



**Алфлутоп – ін'єкційний хондропротектор для лікування пацієнтів з дегенеративно-дистрофічними захворюваннями суглобів та хребта з комплексною хондропротективною, анальгетичною, протизапальною дією**

- **Унікальний механізм дії препаратору, що одночасно пригнічує синтез гіалуронідази (протизапальний ефект) та активує синтез гіалуронової кислоти (хондропротекторний ефект).**
- **Склад препарату подібний до матриксу гіалінового хряща.**
- **Швидкий (вже на 1-2-й тиждень від початку терапії) початок протизапального ефекту.**



Офіційний дистрибутор ТОВ «Фармпланета»  
08171, Україна, Київська обл., Києво-Святошинський р-н,  
с. Хотів, вул. Промислова, 3А  
Тел. (044) 496-28-38  
E-mail: info@pharmplanet.com.ua

Інформаційне повідомлення. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Відпускається за рецептом. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.

Продовження на стор. 80.

**Л.В. Журавльова, В.О. Федоров, М.О. Олійник, кафедра внутрішньої медицини № 3,**  
Харківський національний медичний університет

## Ураження опорно-рухового апарату у хворих на цукровий діабет і способи їх корекції

Продовження. Початок на стор. 78.

що може свідчити про здатність Алфлутопу до структурно-модифікувальної дії.

Треба зауважити, що переносимість Алфлутопу була задовільною. Побічних ефектів та алергічних реакцій при введенні препарату не спостерігали. Також у хворих, які отримували додатково Алфлутоп, відміна НПЗП проходила в коротший термін, ніж у хворих на монотерапії НПЗП.

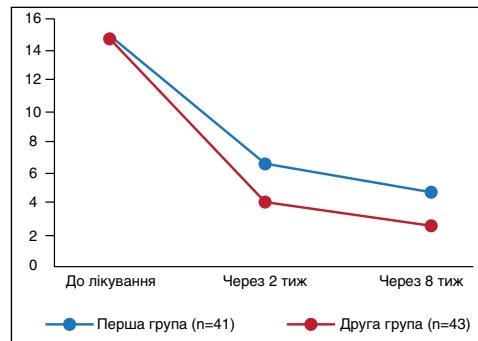


Рис. 1. Динаміка змін рівня СРП на тлі терапії

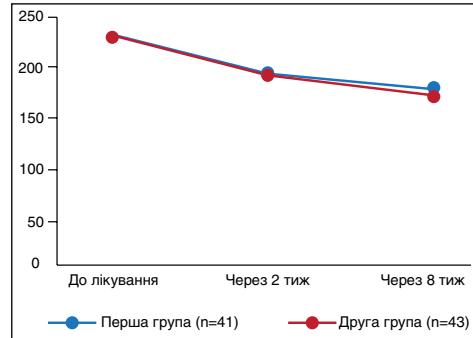


Рис. 2. Динаміка змін рівня СК на тлі терапії

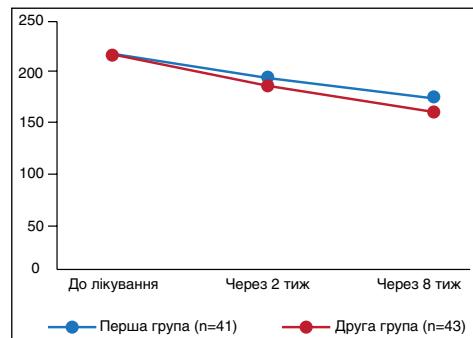


Рис. 3. Динаміка змін рівня СМ на тлі терапії

### Висновки

1. Оцінювання ефективності терапії Алфлутопом за показниками болю за ВАШ, а також індексом WOMAC продемонструвало позитивну динаміку в зменшенні болю, вранішньої скутості та функціональної недостатності.

2. У хворих на діабетичну артрапатію на тлі терапії було відзначено покращення показників СК, СМ та рівня СРП.

Отже, використання препаратору Алфлутоп у хворих на ЦД дає швидкий клінічний ефект, що проявляється у зменшенні боляного синдрому й покращенні функції суглобів у більш стислі терміни порівняно з іншими препаратами. У зв'язку з цим вважаємо доцільним хворим на ЦД з ураженням опорно-рухового апарату призначати комплексну медикаментозну корекцію з використанням у схемах лікування хондропротекторів, зокрема Алфлутопу.

### Література

- Журавльова Л.В. Застосування хондропротекторної терапії при лікуванні діабетичних остеоартропатій / Л.В. Журавльова, В.О. Федоров, М.О. Олійник, О.Ю. Ткачук, А.І. Щічка // Експериментальна і клінічна медицина. – 2012. – № 4 (57). – С. 74-78.
- Балаболкін М.И. Диабетическая остеоартропатия и синдром диабетической стопы // Диабетология. – М.: Медицина, 2000. – С. 439-452.

# Здоров'я України

С Р  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

# ПЕРЕДПЛАТА НА 2017 РІК!

## Шановні читачі!

Передплатити наші видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

### Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку.
- При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: +380 (44) 364-40-28 (29); поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2, електронною поштою: podpiska@health-ua.com

### «Медична газета «Здоров'я України XXI століття»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – 35272

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 3 місяці – 270 грн
- на 6 місяців – 540 грн
- на 12 місяців – 1080 грн

### НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 століття»

03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800

у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

## Тематичні номери

### «Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»

Передплатний індекс – 89326

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

### «Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – 37634

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 250 грн

### «Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – 37638

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

### «Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – 37631

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

### «Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»

Передплатний індекс – 49561

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

### «Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – 86683

Періодичність виходу – 3 рази на рік

Вартість передплати на рік – 150 грн

### Журнал «Серцева недостатність»

Передплатний індекс – 49291

Періодичність виходу – 3 рази на рік

Вартість передплати на рік – 150 грн

### НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 століття»

03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

Тел./факс відділу передплати +380 (44) 364-40-28 (29);

e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200

у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

### НАША АДРЕСА:

Видавничий дім «Здоров'я України»,

03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2

Відділ передплати:

тел.: + 380 (44) 364-40-28;

e-mail: podpiska@health-ua.com

www.health-ua.com



www.health-ua.com



# ДІОКОР

## ПОДВІЙНА ПРОТИДІЯ ТИСКУ

ВАЛСАРТАН 80 МГ + ГІДРОХЛОРТОАЗИД 12,5 МГ  
ВАЛСАРТАН 160 МГ + ГІДРОХЛОРТОАЗИД 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>

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.



ПЕРЕМОЖЕЦЬ ЩОРІЧНОГО КОНКУРСУ  
ПРОФЕСІОНАЛІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ УКРАЇНИ  
«ПАНАЦЕЯ» 2016 РОКУ

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 піліковою 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 –антагоніст гіпертензивний препарат, до складу якого входять антагоніст рецепторів ангіотензину II і тiazidний діуретик. Валсартан – активний та специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II, призначений для внутрішнього застосування. Він діє вибрково на рецептори підтипу AT1, які відповідають за ефекти ангіотензину II. У пацієнтів із гіпертензією препарат спричиняє зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу. Точкою дії тiazidних діуретиків є корковий відділ дистальних звивистих ниркових канальців. Внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркулюючої крові, у результаті чого підвищується активність ренину, 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 сульфонаміду. Тяжкі порушення функції печінки, бліварний цироз і холестаз. 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»).

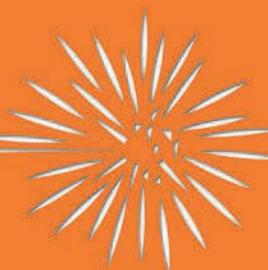
Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинпревторовувального ферменту з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Побічні реакції: тахікардія, артеріальна гіпотензія, висипання, свербіж, реакція гіперчутливості/алергії, включаючи сироваткову хворобу, біль у спині, артрит, судомі м'язів, розтягнення м'язів, біль у шиї, біль у кінцівках, розтягнення зв'язок, міалгія, артрит, стоматит, нервовіність, астенія, підвищення температури, вірусні інфекції, набряк, периферичний набряк, ангіоневротичний набряк, гіпокаліємія, гіпонатріємія, підвищення рівня білірубіну, креатиніну і азоту сечовини, зниження рівня гемоглобіну та показника гематокриту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску: за рецептром.

Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар Івана Лепсе, 8 | Кіїв | 03124 | Україна | Компанія Acino Group, Швейцарія | Телефон: +38 044 281 2333 | www.acino.ua



Швейцарська якість, українська ціна  
ТОВ ФАРМА СТАРТ | бульвар Івана Лепсе, 8 | Київ | 03124 | Україна | Компанія Acino Group, Швейцарія | Телефон: +38 044 281 2333 | www.acino.ua





# Аденурік® (фебуксостат)

80 мг N28 та 120 мг N28<sup>[1]</sup>

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

< 6.0 мг/дл

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

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

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

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

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

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

Способ застосування та дози. Рекомендована доза Аденуріку 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 Аденуріку 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 гіперчувствливості на фебуксостат, деякі з них супроводжувалися системними реакціями. Рідко: панцитопенія, тромбоцитопенія; анафілактичні реакції\*, гіперчувствливість до препарату; шум у вухах; панкреатит, виразки в ділянці рота; гепатит, жовтяниця; синдром Стівенса-Джонсона, генералізовані висипання (серозні), еритема, ексфоліативні висипання, фолікулярні висипання, везикульозні висипання, пустульозні висипання, сверблячі висипання, еритематозні висипання, кореподібні висипання, алопеція, підвищена пітливість; тубулointерстиціальний нефрит\*, наполегливі позики до сечовипускання. Часто: головний біль; діарея, нудота; набряки.

Передозування. Повідомлене 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 (Аденурік® 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 Аденурік® 80 мг та 120 мг: Менаріні – Фон Хейден ГмбХ. Лейпцигер штрасе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

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

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

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

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