

Издательский дом «Здоров'я України. Медичні видання»

Рациональная фармакотерапия**Раціональна фармакотерапія**

Научно-практический журнал для врачей

Основан в октябре 2006 г.

Периодичность – 4 раза в год.

СОДЕРЖАНИЕ**Мастер-класс**

- Гендерные особенности диагностики, течения и лечения ишемической болезни сердца
Б.В. Бугаенко, И.П. Голикова, М.Ю. Шеремет 5

Взгляд специалиста

- Актуальні питання профілактики поліоміеліту в світі
В.І. Задорожна, О.В. Матвєєва та ін. 21

Фармакоэпидемиология

- Антагипертензивные препараты на фармацевтическом рынке Украины: анализ экономической доступности и потребления
О.Я. Мищенко, В.Ю. Адонкина 27

События

- Нові завдання для поліпшення європейських систем охорони здоров'я – провідна тема 17-го Європейського конгресу Міжнародного товариства фармакоекономічних досліджень ISPOR (Амстердам, 2014)
О.М. Заліська, О.Б. Піняжко, Н.М. Максимович та ін. 32

Обзор

- Клініко-фармакологічні властивості статинів
Л.І. Казак, А.М. Дорошенко, В.Ю. Дяченко та ін. 36

- Декслансопразол – ингибитор протонной помпы в форме модифицированного высвобождения (MR)
T. Hershcovici, L.K. Jha, R. Fass 39

- Применение α -липоевой кислоты у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и острым ишемическим инсультом 47

- Применение муколитического препарата ацетилцистеина во врачебной практике: часто возникающие вопросы 52

- Глицирризиновая кислота в лечении заболеваний печени 57

Рекомендации

- Ведение пациента с фибрилляцией предсердий Рекомендации Американской ассоциации сердца, Американской кардиологической коллегии, Общества специалистов по сердечному ритму (март 2014 г.) 64

Медичні журнали для лікаря-практика

Рациональная фармакотерапия
96488
<http://rph.com.ua>

НЕЙРО NEWS
психоневрология и нейропсихиатрия

№ 4 № 2015

Справочник невролога

Справочник невролога

Болезни мозга: клиническая классификация и практическая диагностика

Европейские рекомендации по лечению эпилепсии

Справочник невролога

Фармацевтическая рationalная Фармакотерапия

Идея журнала принадлежит
профессору Алексею Павловичу Викторову
(03.05.1945-28.04.2011)
и профессору Владимиру Ивановичу Мальцеву
(09.06.1948-23.05.2008)

Научные консультанты

Матвеева Елена Валерьевна
Морозов Анатолий Николаевич

Редакционная коллегия

Голопыхо Лариса Ивановна
Дзяк Георгий Викторович
Думенко Татьяна Михайловна
Евко Ольга Ивановна
Казимирко Виталий Казимирович
Ковтун Людмила Ивановна
Коняева Елена Ивановна
Крамарев Сергей Александрович
Логвина Ирина Александровна
Лукьянчук Виктор Дмитриевич
Посохова Екатерина Антоновна

Редакционный совет

Бабак Олег Яковлевич (Харьков)
Белоусов Юрий Борисович (Москва)
Биловол Александр Николаевич (Харьков)
Войтенко Юрий Николаевич (Киев)
Горовенко Наталья Григорьевна (Киев)
Горчакова Надежда Александровна (Киев)
Дмитриев Виктор Александрович (Москва)
Дранник Георгий Николаевич (Киев)
Дроговоз Светлана Мефодиевна (Харьков)
Зименковский Андрей Борисович (Львов)
Зупанец Игорь Альбертович (Харьков)
Ишмухаметов Айдар Аратович (Москва)
Коваленко Владимир Николаевич (Киев)
Колесник Николай Алексеевич (Киев)
Корпачев Вадим Валерьевич (Киев)
Кравчун Нонна Александровна (Харьков)
Лепахин Владимир Константинович (Москва)
Напреенко Александр Константинович (Киев)
Пиняжко Олег Романович (Львов)
Поворознюк Владислав Владимирович (Киев)
Пухлик Борис Михайлович (Винница)
Рудык Юрий Степанович (Харьков)
Трахтенберг Исаак Михайлович (Киев)
Чекман Иван Сергеевич (Киев)
Черных Валентин Петрович (Харьков)

Учредитель
Игорь Иванченко
Издатель
ООО «Инфомедиа ЛТД»
Генеральный директор
Татьяна Артюнина
Шеф-редактор
Наталья Ткаченко
natalia_tkachenko@yahoo.com
Tkachenko@id-zu.com
Медицинский редактор
Наталья Купко
**Литературные редакторы,
корректоры**
Алина Яцко, Галина Занько
Верстка/дизайн
Александр Ждан
Начальник отдела рекламы
Анастасия Чаплыженко
Менеджер по рекламе
Екатерина Панасевич
(044) 391-31-42
panasevich@id-zu.com
**Отдел подписки
и распространения**
(044) 391-31-40
Parubec@id-zu.com

Журнал издается 4 раза в год.
Тираж 10 000 экз.
Подписной индекс – 96488.

Регистрационное свидетельство
КВ № 11388-261Р от 23.06.2006 г.

Подписано в печать 11.03.2015 г.
Напечатано ООО
«Принтинг Индастри»,
ул. Короленковская, 4,
г. Киев, 01033

Редакция может публиковать материалы, не разделяя точки зрения авторов.
За достоверность фактов, цитат, имен, географических названий и иных сведений отвечают авторы.
Материалы с пометкой «Р» публикуются на правах рекламы. Пометка «Р» используется для публикаций рекламного характера, которые содержат информацию о медицинских лабораториях, услугах медицинских клиник, медицинской аппаратуре, иных, а также лекарственных средствах, которые не внесены в перечень запрещенных к рекламированию.
Публикации с пометкой «І» содержат информацию о лекарственных средствах и предназначены для медицинских и фармацевтических работников.
Правовой режим информации, изложенной в этом издании или предоставленной для распространения на специализированных мероприятиях по медицинской тематике, в первую очередь определяется Законом Украины от 04.04.1996 № 123/96-ВР «О лекарственных средствах». Ответственность за содержание рекламных и информационных материалов несут лица, подавшие указанные материалы для их размещения в издании.

Полное или частичное воспроизведение или размножение любым способом материалов, опубликованных в этом издании, допускается только с письменного разрешения редакции и с ссылкой на источник.

Рукописи не возвращаются и не рецензируются.

Адрес редакции
ул. Светлицкого, 35а,
г. Киев, 04123
Тел.: (044) 391-31-46, 391-31-40

Гендерные особенности диагностики, течения и лечения ишемической болезни сердца

В.В. Бугаенко, д.мед.н., ведущий научный сотрудник отдела атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца,

И.П. Голикова, М.Ю. Шеремет,

ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» АМН Украины», г. Киев

Риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин часто недооценивается из-за бытующего мнения о гормональной «защищенности» их от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По данным одного из последних Национальных обзоров экспертизы здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Surveys, NHANES), за последние два десятилетия распространенность инфаркта миокарда (ИМ) у женщин в возрасте 35–54 лет увеличилась, в то время как у мужчин того же возраста она снизилась [36]. Результаты Фремингемского исследования свидетельствуют о том, что 40% всех коронарных событий у женщин заканчиваются фатально, причем в 67% случаев внезапной коронарной смерти не предшествует коронарный анамнез.

Эпидемиологические исследования Американской ассоциации сердца показали, что половина всех случаев смерти женщин обусловлена ИБС, что вдвое превышает средние показатели смертности от онкологических заболеваний. При этом отмечено, что развитие ССЗ у женщин существенно отличается от закономерностей развития ССЗ у мужчин.

Исходя из установленных гендерных различий, Американской ассоциацией сердца (American Heart Association, American Heart Association, АНА) на основании завершившихся на тот момент клинических исследований впервые были созданы и опубликованы рекомендации по профилактике ССЗ у женщин, которые впоследствии регулярно пересматриваются и обновляются [24, 25, 26].

И для Украины эта проблема остается важной, поскольку количество женщин в возрасте 50 лет уже превышает 8 млн и эта цифра продолжает неуклонно расти. Согласно расчетным оценкам ВОЗ (2003), жители Украины, родившиеся в 2003 г., могут рассчитывать прожить в среднем 67,8 года (женщины – 73,6 года, мужчины – 62,3 года). Тогда как из приведенных данных [2] следует, что средняя ожидаемая продолжительность жизни в Украине в 2009 г. составляла 69,1 г. (64,3 г. у мужчин и 73,9 г. у женщин), а в 2013 году

соответственно 70,6 (66,0 г. и 74,9 г.). Различия были более выражены при сравнении сельских и городских жителей. Исходя из приведенных данных, ожидаемая продолжительность жизни для женщин в Украине примерно на 8,4 года меньше, чем в среднем в развитых европейских странах. Анализируя показатели смертности в Украине, авторы [2] отмечают ее рост в 2013 г. от острых и подострых форм ИБС. В большинстве случаев развитие ИМ или внезапная смерть являются первыми проявлениями ИБС, которые возникают на фоне относительного благополучия. Показатели смертности в Украине в 2013 г. составляли 660,5 на 100 тыс. населения (615,5 среди мужчин и 699,1 среди женщин). При этом выявлены гендерные особенности, и только у каждой восьмой женщины в возрасте 45–54 года были клинические проявления ИБС, а после 65 лет – у 30%. ИБС является основной причиной смерти среди женщин и в других странах (55% женщин и 43% мужчин).

Данные АНА свидетельствуют о том, что в США 32 млн женщин и 30 млн мужчин болеют ИБС. При этом установлено, что уровень смертности от ССЗ среди женщин остается высоким (выше на 0,5 млн, чем среди мужчин), и за последние 12 лет она увеличилась на 14%, несмотря на достигнутые успехи по модификации основных факторов риска (ФР) ССЗ [29].

Выявленные тенденции носят глобальный характер. Поэтому члены рабочей группы АНА считают, что созданные ими рекомендации по профилактике и воздействию на основе ФР ССЗ должны учитывать пол пациента, возраст, гормональный профиль женщины, наличие и характер течения беременности, применение гормональных препаратов (гормональные контрацептивы, заместительная гормональная терапия).

При сравнении распространенности основных ФР развития ИБС установлены гендерные различия по частоте определения как модифицируемых, так и немодифицируемых ФР. Многие из модифицируемых ФР одинаковы как у мужчин, так и у женщин, однако распространенность и значимость их в разных возрастных группах популяций неодинакова [8, 30]. По

данным Фремингемского исследования, сочетание трех и более ФР (артериальная гипертензия [АГ]), курение, ожирение, дислипидемия и сахарный диабет 2-го типа [СД]) определялись у женщин в 5,9 раз, а у мужчин – в 2,9 раза чаще [10]. Установлено, что более чем у 80% женщин среднего возраста выявляют один или более ФР, при этом у них значительно чаще, чем у мужчин, встречается сочетание двух и более ФР (82,0% против 56,1%) [3, 9, 23].

Весьма важным моментом является наличие ФР развития ИБС, присущих только женщинам и зависящих от репродуктивного статуса (наличие синдрома поликистоза яичников, преэклампсия в анамнезе, возраст наступления менопаузы) [34]. Присоединение новых ФР после менопаузы, в связи с потерей протективного эффекта эстрогенов, дополнительно существенно увеличивает заболеваемость и смертность от коронарной патологии [12].

Результаты Фремингемского исследования показали постепенное увеличение частоты ССЗ и смертности у женщин между 40 и 55 годами, а также значительное повышение этих показателей в постменопаузе независимо от возраста [13].

Наличие взаимосвязи между гормональным статусом и распространностью ИБС позволило выдвинуть теорию защитного эффекта эстрогенов в патогенезе атеросклероза.

Кардиопротективный эффект эстрогенов реализуется через специфические эстрогенные рецепторы (ER), в частности ER_A и ER_B, которые находятся в кардиомиоцитах, фибробластах и коронарных артериях.

Есть данные о том, что традиционные ФР не всегда оценивают риск развития ИБС у женщин. В связи с этим в США в 1996 г. на XXVII конференции, посвященной проблеме ССЗ, в качестве *новых возможных ФР развития ИБС у женщин* названы:

- гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) сердца;
- повышенный уровень в крови:
 - гомоцистеина;
 - липопротеина (а);
 - триглицеридов;
 - фибриногена;
- окислительный стресс;
- психосоциальный фактор (депрессия, острое и хроническое эмоциональное напряжение);
- один из возможных пред-тестовых маркеров заболевания – уровень содержания лептина, который у женщин значительно выше, чем у мужчин.

Исходя из приведенных данных эпидемиологических исследований можно заключить, что из **модифицируемых ФР у женщин**, по сравнению с мужчинами, более часто наблюдаются такие:

- артериальная гипертензия (41,1% против 39,2%), частота выявления которой увеличивается с возрастом и в постменопаузальном периоде;
- дислипидемия; особенно после менопаузы отмечается увеличение уровня атерогенного холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), снижение уровня ХС липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП). Следует

отметить, что повышенный уровень ТГ в сочетании с низким уровнем содержания ХС-ЛПВП является независимым ФР коронарной смерти для женщин;

– сахарный диабет – при его наличии риск смерти от ССЗ у женщин в 3,3, а у мужчин в 1,7 раза выше, а риск развития ИБС возрастает в 3-7 раз у женщин и в 2-3 раза у мужчин;

– ожирение – чаще встречается у женщин после 45 лет, а у мужчин – до 45 лет. Установлена взаимосвязь между индексом массы тела (ИМТ) и ИБС: с увеличением ИМТ более 29 кг/м² коронарный риск возрастает в 3,6 раза по сравнению с женщинами с ИМТ менее чем 21 кг/м² [17];

– курение, по данным Фремингемского исследования, является одним из главных ФР развития ИБС в период постменопаузы; риск развития ИБС у курящих женщин в 4,2 раза выше, у прекративших курение – в 1,4 раза. Согласно результатам исследования NHANES I, у курящих риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) возрастает: на 45% у мужчин и на 88% у женщин, а риск развития ИМ также выше у женщин, чем у мужчин, и составляет 2,24 (относительный риск 1,43) [28];

– несбалансированное питание: у женщин в возрасте около 55 лет, которые потребляют дополнительно каждую неделю 100 г насыщенных жиров, риск смерти от ССЗ в последующие 16 лет возрастает на 38%;

– потребление алкоголя: согласно результатам 54 мета-анализов (66 118 случаев ИБС), наименьший риск развития ИБС у женщин отмечают при ежедневном потреблении 10 г алкоголя. У женщин в период постменопаузы с дислипидемией через 6 ч после приема красного вина отмечено увеличение ТГ на 35% и уровня инсулина – на 54%; употребление вина, по-видимому, не снижает у них риск развития атеросклероза [4];

– семейный анамнез: у женщин, родители которых страдали ИБС в возрасте 60 лет, риск летальной ИБС был в 5 раз выше, чем в целом в популяции.

В обновленном руководстве АНА (2011 г.) для оценки риска ССЗ у женщин предложено использовать алгоритм стратификации риска, согласно которому каждая женщина может быть отнесена к группе высокого, повышенного или оптимального риска ССЗ [1, 5] (**табл. 1**).

Особенности клинических проявлений ИБС у женщин

Особенности клинического течения ИБС у женщин состоят в том, что у практикующего врача очень часто возникают трудности в интерпретации болевого синдрома. У них чаще, чем у мужчин, боли имеют нетипичный характер, наблюдаются не только в грудной клетке, а могут быть в шее, руке, плече, брюшной полости; возникают в покое, во время сна; не всегда можно установить связь между появившимися болевыми ощущениями и физической нагрузкой (ФН). Частым проявлением ИБС у женщин в пожилом возрасте является одышка при ФН.

По данным J.C. McSweeney et al. [21], включивших в обследование более 500 женщин с острым инфарк-

Таблица 1. Стратификация риска ССЗ у женщин

Уровень риска	Критерии
Высокий риск (1 и более критериев)	Диагностированная ИБС Диагностированное цереброваскулярное заболевание Диагностированное заболевание периферических артерий Аневризма брюшной аорты Хроническая болезнь почек, терминальная почечная недостаточность Сахарный диабет Уровень 10-летнего риска ССЗ ≥ 10%
Повышенный риск (1 или более критериев)	Курение Систолическое АД ≥ 120 мм рт. ст., диастолическое АД ≥ 80 мм рт. ст или лечение по поводу АГ Уровень общего ХС ≥ 5,2 ммоль/л (200 мг/дл), ХС-ЛПВП ≤ 1,3 ммоль/л (50 мг/дл) или лечение по поводу дислипидемии Ожирение, особенно центральный тип Нерациональное питание Недостаточная физическая активность Отягощенный семейный анамнез: развитие ССЗ у родственников первой степени родства в молодом возрасте – среди мужчин моложе 55 лет или среди женщин моложе 65 лет Метаболический синдром Доказанный прогрессирующий субклинический атеросклероз (например, выраженная кальцификация коронарных артерий, атеросклеротические бляшки в сонных артериях или увеличение толщины комплекса интима-медиа) Плохая переносимость физических нагрузок во время тредмил-теста и/или нарушение процесса восстановления ЧСС после прекращения нагрузок Системные аутоиммунные заболевания, например системная красная волчанка или ревматоидный артрит Преэклампсия, гестационный диабет или гестационная гипертензия в анамнезе
Идеальное кардиоваскулярное здоровье (сочетание всех перечисленных критериев)	Общий ХС ≤ 5,2 ммоль/л (200 мг/дл) (без лечения) АД ≤ 120/80 мм рт. ст. (без лечения) Уровень гликемии натощак ≤ 5,5 ммоль/л (без лечения) Индекс массы тела ≤ 25 кг/м ² Пациентка не курит Уровень физической активности (для пациентов старше 20 лет): умеренные физические нагрузки общей продолжительностью не менее 150 мин в неделю или интенсивные физические упражнения общей продолжительностью не менее 75 мин в неделю или эквивалентное сочетание аэробных физических нагрузок умеренной и высокой интенсивности

том миокарда, первыми симптомами ИБС у женщин были: усталость (71%), нарушение сна (48%), одышка (42%).

Эксперты Общества кардиологов утверждают, что для правильной постановки диагноза ИБС достаточно детального, методического расспроса пациентов. Но этот основной механизм не всегда эффективен у женщин. Преобладание атипичного болевого синдрома у женщин связывают с большей частотой встречаемости у них вазоспастического компонента, микроваскулярной ишемии, пролапса митрального клапана. Одним из возможных механизмов может быть влияние женских половых гормонов на порог болевой чувствительности [16]. Даже когда у женщин есть типичные ангинозные приступы болей, являющиеся признаком стенозирующего коронаросклероза, то при проведении коронароангиографии изменения в венечных артериях (ВА) выявляли только у 35–65% пациенток, а при атипичном течении заболевания – менее чем в 20% случаев [15]. Группа пациенток с типичным болевым синдромом, но интактными ВА, заслуживает особого внимания. A. Lerman, C. Sopko [18] на основании результатов WISE рекомендуют при оценке болевого синдрома у женщин прежде всего обращать внимание на впервые появившиеся болевые ощущения и их связь с ФН, тогда как локализация боли, по их мнению, имеет меньшее значение [18].

Из результатов Фремингемского исследования следует, что у женщин наиболее частым первым проявлением ИБС все же является наличие болевого синдрома, а не ИМ (88% против 12%), тогда как у мужчин частота таких первых проявлений ИБС составляет 61% против 39%. В этом исследовании также показано, что 2/3 женщин, которые умерли внезапно от ИБС, не имели клинических симптомов заболевания. У женщин с установленным диагнозом ИБС чаще определяются такие ФР: АГ, СД, семейный анамнез. Так, вероятность поражения ВА у женщин старше 55 лет с атипичным болевым синдромом, без ФР, составляет менее 10%, тогда как при наличии СД, курения, АГ, отягощенного семейного анамнеза она повышается до 40% [19].

Установлены гендерные особенности симптоматики *острого коронарного синдрома* (OKC), так и его течения. В мультицентровом исследовании пациентов с OKC [37] обнаружили, что женщины были старше, чем мужчины, чаще страдали СД и АГ, у них реже имелся ИМ в анамнезе. Наиболее частыми жалобами были: тошнота, рвота, одышка и реже сообщали о боли за грудиной. OKC у них чаще проявлялся без элевации сегмента ST. Отмечены различия и в течении ИМ. По данным ряда исследований, в том числе и Фремингемского, у женщин с ИМ чаще, чем у мужчин, отмечаются злокачественные нарушения ритма с высокой частотой внезапной коронарной смерти. Установлены возрастные различия в госпитальной

смертности. У женщин молодого возраста она была более высокой, чем у мужчин того же возраста, тогда как в старших возрастных группах смертность среди мужчин была выше.

По мнению авторов [6, 7], у женщин чаще встречается ИМ без зубца Q – в 65% случаев. Возможно, это связано с особенностями коронарного кровообращения и с более частым поражением мелких ветвей ВА.

Ангиографические исследования и анализ аутопсийного материала подтвердили гендерные различия и показали, что левая венечная артерия (ЛВА) и ее передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ-ЛВА) у женщин имеют меньший диаметр независимо от размеров тела. Коллатеральная сеть также является менее развитой, а диаметр сосудов меньшим [14]. При проведении коронаровентрикулографии (КВГ) у них чаще диагностируют поражение одного или двух сосудов, тогда как у мужчин чаще наблюдается поражение ствола ЛВА или трех ВА.

Некоторые исследователи предполагают, что существуют гендерные различия в отношении состава бляшки – у женщин она более «молодая», менее плотная и менее кальцинированная, и при ее разрыве или эрозии риск полной окклюзии в сосуде с меньшим диаметром выше.

Особенности при оценке диагностических тестов на ИБС у женщин

Диагностика ИБС у женщин также представляет определенные трудности. Даже при типичном болевом синдроме (стенокардии) у значительной части из них при ангиографии находят неизмененные (или с гемодинамически незначимыми поражениями) ВА. Интерпретация диагностических проб, позволяющих надежно верифицировать ИБС, также иногда бывает затруднительной.

Неспецифические изменения данных *электрокардиографии* (ЭКГ) в покое зависят от гормонального статуса женщины. В связи с чем отмечается более низкая чувствительность и специфичность результатов, особенно у лиц молодого возраста. Изменения зубцов R, T, депрессия сегмента ST, нарушения проводимости зависели от возраста и того, получала ли пациентка заместительную гормональную терапию. В исследовании RUTH (Raloxifene Use for The Heart) показано, что у женщин в возрасте 30–39 лет изменения ЭКГ выявляли только в 4%, а в возрасте 50 лет и старше – уже в 11% случаев. При проведении заместительной гормональной терапии у пациенток этих

возрастных групп ЭКГ-изменения регистрировались только в 1,1 и 6,6% случаев соответственно.

При проведении *тестов с дозированной физической нагрузкой* (ДФН), выполняемой на велоэргометре или беговой дорожке, их специфичность, по данным [32], у женщин была ниже и составляла от 33 до 73%, против 74–89% у мужчин. Частота ложноположительных результатов варьировала от 25% при типичной стенокардии до 50% при атипичном болевом синдроме.

С целью увеличения специфичности и чувствительности проб с ДФН у женщин предложено пересмотреть критерии: считать депрессию сегмента ST не на 1,0, а на 2,0 мм; учитывать депрессию сегмента ST на 1,0 мм с дисперсией интервала QT более 70 мс. Однако изменения сегмента ST (горизонтальные или косонисходящие) не менее 2 мм, возникающие на низких степенях нагрузки или в восстановительном периоде, подтверждают высокий риск ИБС. Если при проведении пробы с ДФН возникают не только изменения данных ЭКГ, а и боль в груди, то чувствительность велоэргометрической пробы составляет 95%, а специфичность – 48%. В **таблицах 2 и 3** приведены данные о вероятности развития ИБС в зависимости от характера болевого синдрома в покое и при ФН.

Однако надо подчеркнуть, что у части обследованных только некоторые эпизоды ишемии могут сопровождаться болевым синдромом, а у части пациентов отмечаются только безболевые эпизоды транзиторной ишемии миокарда.

Для выявления транзиторной ишемии миокарда рекомендовано использовать *холтеровское мониторирование ЭКГ* (ХМ ЭКГ). При ХМ ЭКГ критерием ишемии является депрессия сегмента ST на 1 мм и более при длительности депрессии сегмента ST не менее 1 мин/с и продолжительности между эпизодами не менее 1 мин (правило «1 × 1 × 1»). В целом чувствительность ХМ ЭКГ составляет 44–81%, а специфичность – 61–85%. Суточное мониторирование ЭКГ имеет меньшую информативность по сравнению с пробами с ДФН. Особую ценность этот метод представляет для выявления вазоспастической стенокардии, а также может быть использован как скрининговый у пациентов с ФР и семейным анам-

Стресс-тесты с визуализацией миокарда (эхокардиография [ЭхоКГ], сцинтиграфия миокарда, магнитно-резонансная томография) являются более надежными диагностическими методами в диагностике ИБС, особенно у женщин.

Таблица 2. Вероятность развития ИБС (%) в зависимости от характера болевого синдрома (при отсутствии факторов риска)

Возраст, годы	Кардиалгии		Атипичная стенокардия		Типичная стенокардия	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
30-39	4	2	34	12	76	26
40-49	13	3	51	22	87	55
50-59	20	7	65	31	93	73
60-69	27	14	72	51	94	86

Таблица 3. Практические рекомендации АСС/АНА при нагрузочных тестах: вероятность наличия ИБС у женщин с учетом возраста и жалоб

Возраст, годы	Типичная стенокардия	Атипичная/ вероятная стенокардия	Неангинальная боль в грудной клетке	Отсутствие симптомов
30-39	Средняя	Очень низкая	Очень низкая	Очень низкая
40-49	Средняя	Низкая	Очень низкая	Очень низкая
50-59	Средняя	Средняя	Низкая	Очень низкая
60-69	Высокая	Средняя	Средняя	Низкая
≥ 70	Высокая	Средняя	Средняя	Низкая

Таблица 4. Обследование пациентов с подозрением на коронарную микроваскулярную болезнь

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Стресс-ЭхоКГ с нагрузкой или добутамином – для визуализации нарушений региональной сократимости стенок миокарда в случаях, когда последние сопровождаются стенокардией и изменениями сегмента ST	IIa	C
Трансторакальная допплер-ЭхоКГ передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии с измерением диастолического коронарного кровообращения после внутривенного введения аденоцина и в покое – для неинвазивного определения коронарного резерва	IIb	C
Измерение допплеровских показателей во время коронароангиографии на фоне внутрикоронарного введения ацетилхолина и аденоцина при визуально нормальных артериях – для оценки эндотелий-зависимого и эндотелий-независимого коронарного резерва и выявления микроваскулярного/эпикардиального вазоспазма	IIb	C

Стресс-ЭхоКГ с фармакологическими пробами (добутамин, дипиридамол, аденоцин) имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение.

В последние годы возрос интерес к *мультиспиральной компьютерной томографии* как методу визуализации сердца и сосудов. Она позволяет выявить атеросклеротическое поражение ВА при отсутствии ишемии, а асимптомных пациентов отнести к группе высокого риска и своевременно начать проведение профилактических мероприятий.

В настоящее время производится *количественный подсчет коронарного кальция*. Методика основана на определении коэффициента ослабления рентгеновского излучения, который выражается в единицах Хаунсфилда. В зависимости от значения индекса кальцификации коронарных артерий (индекс Агатстона) пациенты могут быть разделены на группы:

- < 10 (минимальная кальцификация);
- 11-99 (умеренная кальцификация);
- 100-400 (повышенная кальцификация);
- > 400 (распространенная кальцификация).

Значение индекса < 100 ассоциируется с низкой (менее 3%) вероятностью выявления значимого стенозирования ВА при КВГ.

Чувствительность определения коронарного кальция в отношении гемодинамически значимого атеросклероза очень высока (95-98%), однако специ-

фичность значительно ниже. Линейной зависимости между количеством определяемого коронарного кальция и степенью поражения ВА не установлено. У женщин старше 50 лет с промежуточным риском ИБС отсутствие кальцификации имеет очень высокую (99%) отрицательную прогностическую ценность обструктивного атеросклеротического поражения ВА. С целью диагностики ИБС этот метод рекомендован у женщин, имеющих низкий кардиальный риск и предположительно ложноположительный результат нагрузочных проб.

Магнито-резонансная ангиография (МР-ангиография) – получение изображения кровеносных сосудов, которое позволяет оценить как анатомические, так и функциональные особенности коронарного кровотока. С помощью МР-ангиографии лучше визуализируется микроваскулярная дисфункция ВА.

Для микроваскулярной стенокардии характерны типичные приступы стенокардии, которые отличаются большей продолжительностью, но при этом отсутствует четкая связь с физической нагрузкой. Как правило, у этих пациентов результаты диагностических тестов (стресс-тестов) аномальны.

В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению стабильной ИБС (2013 г.) предложен алгоритм обследования пациентов с подозрением на микроваскулярную стенокардию (**табл. 4**).

Клинический случай 1

Больная Ц., 55 лет. Поступила с жалобами на боли за грудиной при физической нагрузке, подъеме по лестнице на 2-й этаж. Боли проходили после приема нитроглицерина через 40 с. Болеет в течение 1 года. Боли иррадиируют в левую руку, плечо, шею и возникают как в дневное, так и в ночное время.

При поступлении: АД = 150/90 мм рт. ст.

Биохимический анализ крови: K^+ – 4,46 ммоль/л, Na^+ – 144 ммоль/л, креатинин – 86 мкмоль/л, мочевая кислота – 317 мкмоль/л, активность аспартатаминотрансферазы (АСТ) – 17 Ед/л, глюкоза – 4,9 ммоль/л.

Липидограмма: общий ХС (ОХС) – 6,1 ммоль/л, ТГ – 1,19 ммоль/л, ХС-ЛПВП – 1,29 ммоль/л, ХС липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) – 4,26 ммоль/л, ХС липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) – 0,55 ммоль/л.

ЭКГ-покоя: частота сердечных сокращений (ЧСС) – 62-67 уд./мин, R-R – 0,90-0,96'', PQ – 0,15'', QRS – 0,08 мс, QT – 0,36 мс. Депрессия сегмента ST на 1,0-1,5 мм в отведениях V2-V6, I, AVL.

ЭхоКГ: конечный систолический объем (КСО) – 27 мл, конечный диастолический объем (КДО) – 72 мл, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) – 0,9 мм, толщина задней стенки левого желудочка (ТЗС) – 0,9 мм, фракция изгнания левого желудочка (ФИ) – 63%, площадь правого предсердия ($S_{пп}$) – 15 см²; аортальный клапан (АК) – не изменен, градиент давления (ΔР) – 7,3 мм рт. ст; клапан легочной артерии (КЛА) – не изменен, ΔР – 4,2 мм рт. ст. Выявлены зоны нарушения локальной сократимости.

Суточное мониторирование ЭКГ: средняя ЧСС – 66 уд./мин, минимальная – 49 уд./мин, максимальная – 115 уд./мин. Желудочковых экстрасистол – 14. Наджелудочковых – 5911. При ЧСС 101 уд./мин (10:50) регистрируется безболевая депрессия сегмента ST до 2,0 мм. (рис. 1).

Проведена **нагрузочная пробы на тредмиле:** на второй ступени нагрузки при ЧСС – 128 уд./мин и АД – 130/80 мм рт. ст. регистрируется депрессия сегмента ST более 2,0 мм в отведениях V4-V6, с болевым синдромом. Боль – 3 балла. Восстановительный период 7 мин 4 с (рис. 2).

Больной проведено определение коронарного кальция (рис. 3).

Проведена КВГ. Обнаружен стеноз в проксимальном сегменте ПМЖВ ЛВА более 90%. Установлен стент 1 DES.

Диагноз: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения III ФК. Стентирование ПМЖВ ЛВА (DES-1). Гипертоническая болезнь II ст., степень 3, риск 3. СН 0 ст.

Назначено лечение в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) 2013 г. и стандартами Украинской ассоциации кардиологов 2010 г.

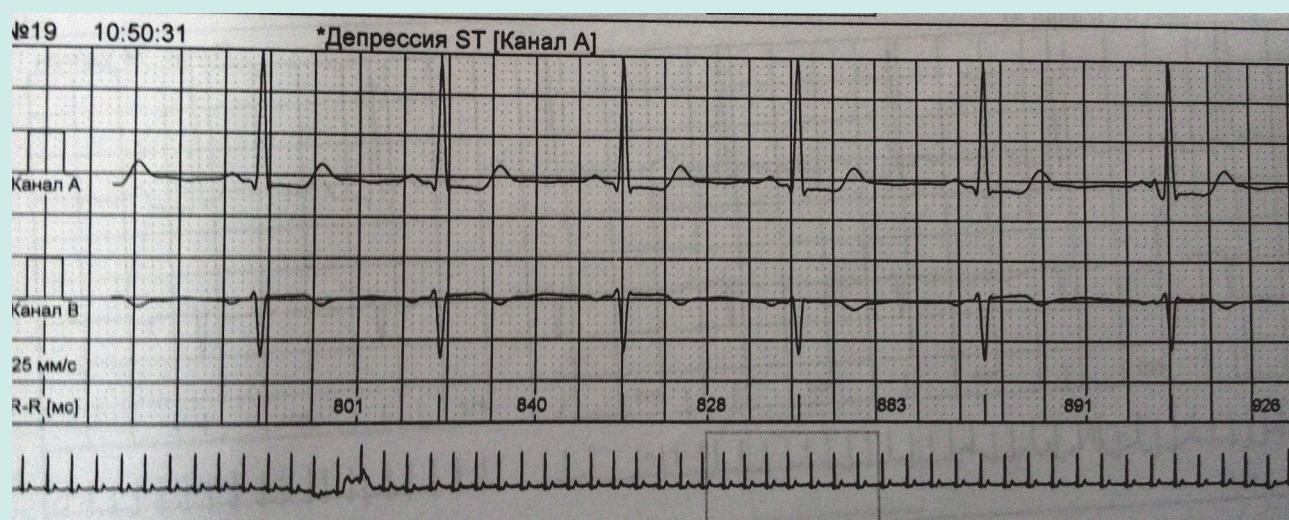


Рисунок 1. Суточное мониторирование данных ЭКГ

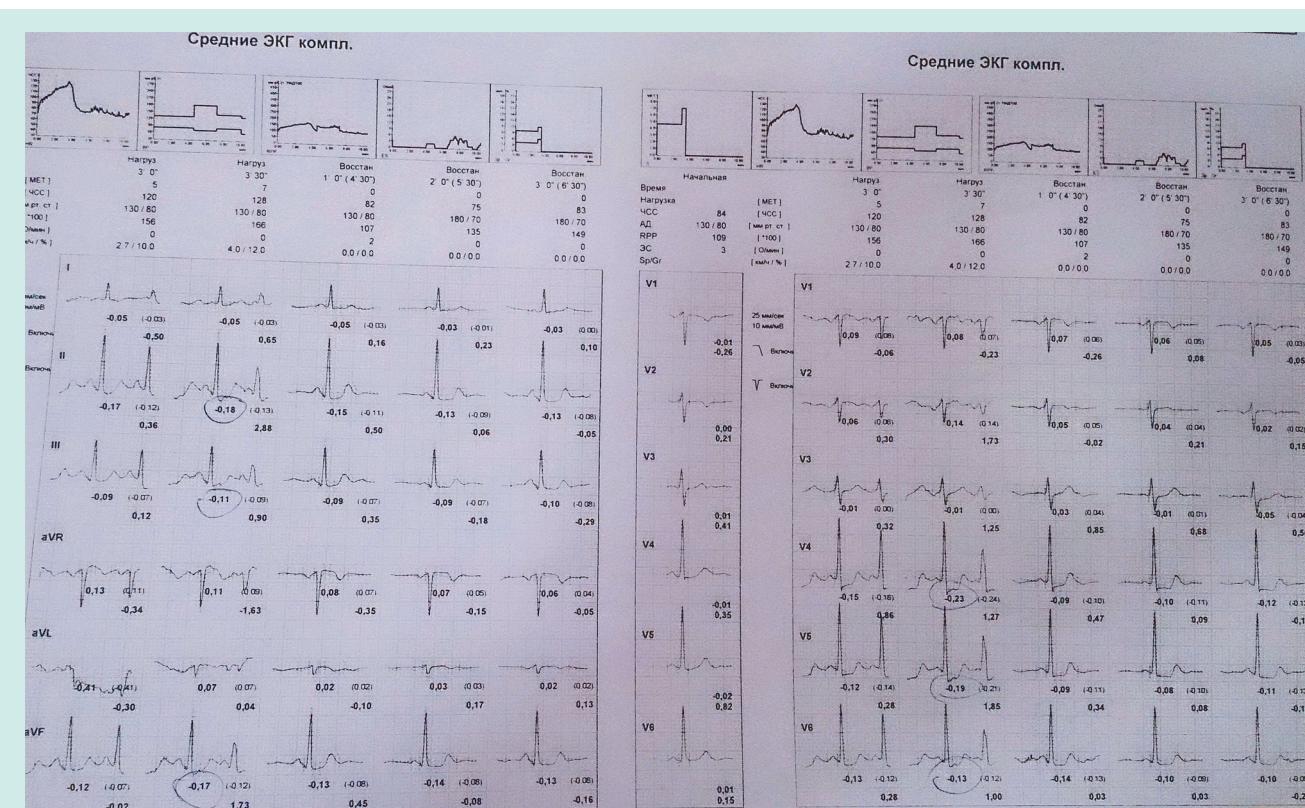


Рисунок 2. Нагрузочная проба с депрессией сегмента ST более 2,0 мм в отведениях V4-V6

Коронарные сосуды	По методике Volume-130	По методике AJ-130
Главный ствол левой коронарной артерии	0	0
Передняя нисходящая ветвь левой коронарной артерии	0	0
Огибающая ветвь левой коронарной артерии	0	0
Правая коронарная артерия	0	0
Задняя нисходящая артерия	0	0
A	0	0
B	0	0
C	0	0
Всего	0	0

Рисунок 3. Результаты определения коронарного кальция у больной Ц.

Клинический случай 2

Больная Г., 55 лет. Поступила с жалобами на одышку, слабость, перебои в работе сердца. Болеет 2-3 месяца. При поступлении АД = 135/90 мм рт. ст.

На ЭКГ: ЧСС – 62-72 уд./мин, R-R – 0,83-0,96'', QS – 0,10'', QT – 0,36''. Депрессия сегмента ST на 1,0 мм в отведениях II, III, AVF.

Биохимический анализ крови: K⁺ – 4,24 ммоль/л, Na⁺ – 143 ммоль/л, креатинин – 75 ммоль/л, мочевая кислота – 297 мкмоль/л, активность АСТ – 47 Ед/л, глюкоза – 4,5 ммоль/л.

Липидограмма: ОХС – 3,8 ммоль/л, ТГ – 0,71 ммоль/л, ХС-ЛПВП – 1,64 ммоль/л, ХС-ЛПНП – 2,91 ммоль/л, ХС-ЛПОНП – 0,48 ммоль/л.

Гормоны щитовидной железы: тиреотропный гормон (ТТГ) – 1,151 мкЕд/мл, трийодтиронин (T3) – 3,030 пг/мл, T4 – 0,95 нг/дл.

ЭхоКГ: конечно-систолический размер (КСР) – 5,25 см, конечно-диастолический размер (КДР) – 2,7 см, КСО – 32 мл, КДО – 70 мл, ТМЖП – 1,15 мм, ТЗС – 1,0 мм, ФИ – 52%, левое предсердие (ЛП) – 3,83 см. Сегментарная сократимость не нарушена.

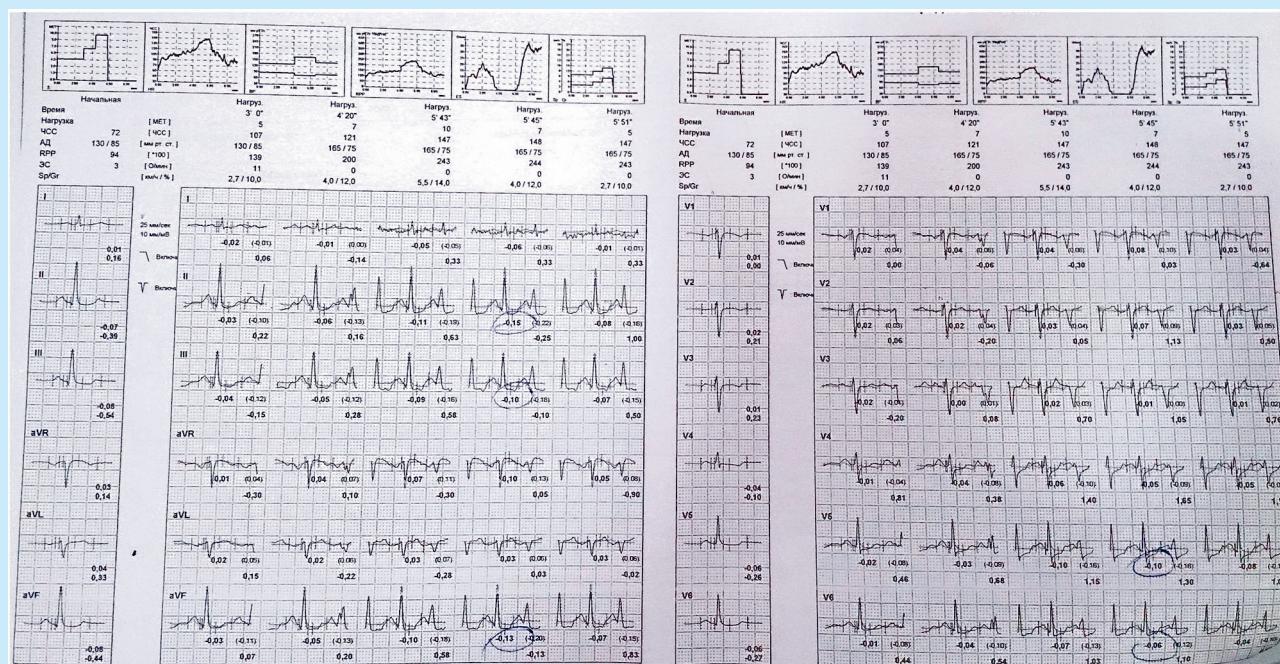


Рисунок 4. Нагрузочная проба с депрессией сегмента ST до 1,5 мм в отведениях II, III, AVF, V5-V6

Коронарные сосуды	По методике Volume-130	По методике AJ-130
Главный ствол левой коронарной артерии	0	0
Передняя нисходящая ветвь левой коронарной артерии	0	0
Огибающая ветвь левой коронарной артерии	0	0
Правая коронарная артерия	0	0
Задняя нисходящая артерия	0	0
A	0	0
B	0	0
C	0	0
Всего	0	0

Рисунок 5. Результаты определения коронарного кальция у больной Г.

Суточный мониторинг ЭКГ: Средняя ЧСС – 61 сокр. в мин., минимальная – 32, максимальная – 91. Зарегистрировано 446 желудочковых и 25932 наджелудочковых экстрасистол. Депрессия сегмента ST не выявлено.

Нагрузочная проба на тредмиле (без препаратов): выполнила 5 ступеней нагрузки, продолжительностью 5'51''. На последней ступени нагрузки ЧСС – 147 уд./мин, АД – 165/75 мм рт. ст., регистрируется безболевая депрессия сегмента ST до 1,5 мм в отведениях II, III, AVF, V5-V6. Боль – 0 баллов. Восстановительный период 5 минут (**рис. 4**).

Через 24 часа проведена повторная нагрузочная проба на тредмиле (с использованием сotalола). Исход: ЧСС – 73 уд./мин, АД – 110/70 мм рт. ст. Больная выполнила 3 ступени нагрузки, 3 мин. Достигла ЧСС – 131 уд./мин, АД – 155/85 мм рт. ст. Болевой синдром отсутствовал, боль – 0 баллов. На ЭКГ – безболевая косо-нисходящая депрессия сегмента ST более 1,5 мм в отведениях II, III, AVF, V5-V6.

Проведено определение коронарного кальция (**рис. 5**).

Больной проведена КВГ, по результатам которой изменений в коронарных артериях не выявлено. С учетом данных КВГ результаты проб с ФН были расценены как ложноположительные.

Заключительный диагноз: миокардиофброз. КВГ (27.04.14 г.) – коронарные сосуды интактны. Пароксизматическая форма фибрилляции предсердий. Редкая желудочковая экстрасистолическая аритмия. СН 0 ст.

Хронический холецистопанкреатит. Остеохондроз позвоночника с корешковым синдромом.

Приведенные два клинических примера с результатами ЭхоКГ, определения коронарного кальция (0) и положительными результатами тестов с ДФН демонстрируют особенности и сложности при постановке диагноза ИБС женщинам в постменопаузальном периоде. И только проведение диагностической КВГ позволило в первом случае подтвердить, а во втором случае исключить наличие атеросклеротических поражений в ВА.

Коронароангиография была и остается «золотым стандартом» в диагностике ИБС. В рекомендациях (2013 г.) при проведении КВГ рекомендуют определять не только локализацию, степень, особенности и число пораженных ВА, но и измерять фракционный резерв кровотока – «fractional flow reserve» (ФРК). Многие исследователи указывают, что женщин реже направляют на КВГ для диагностики болевого синдрома в грудной клетке, при этом у них чаще выявляют неизмененные ВА [20]. В исследовании CASS (20 391 пациентов с болями в грудной клетке) показано, что при доказанной стенокардии изменения в ВА у мужчин выявили в 93%, а у женщин – только в 72% случаев. При вероятном диагнозе «стенокардия» стенотические поражения в ВА обнаруживали у 66% мужчин и 36% женщин, а при неопределенных болях в груди – в 14 и 6% случаев соответственно.

Особенности терапевтических подходов при ИБС у женщин

Особенности фармакокинетики и фармакодинамики препаратов, применяемых при ИБС

В клинических руководствах, компендиуме, листах-вкладышах к лекарственным средствам недостаточно освещены или отсутствуют данные об адекватных и допустимых дозах лекарственных средств и их побочных эффектах у женщин. Поэтому целесообразно более детально остановиться на *гендерных особенностях медикаментозного лечения больных ИБС*. Уже доказано, что анатомические и физиологические особенности могут влиять на фармакокинетику и фармакодинамику и тем самым – на эффективность и безопасность лекарственных средств. Не вызывает сомнения, что у женщин отмечается больший процент жировой ткани, которая может увеличивать выраженную действие липотропных препаратов. Кроме того, в организме женщины на протяжении разных периодов менструального цикла процентное содержание тканевой жидкости и половых гормонов колеблется. У женщин ниже гломерулярная фильтрация и клиренс креатинина. Также установлены различия в активности ферментов системы цитохрома P450.

Что касается сердечно-сосудистой системы, то следует отметить, что у женщин ЧСС в покое более высокая, тогда как продолжительность сердечного цикла, соответственно, выше у мужчин. У женщин она зависит от фазы менструального цикла и повышается во время менструации. Для женщин также характерны большая продолжительность корректированного интервала QT и меньшее время восстановления функции синусового узла [11]. Указанные

выше особенности могут играть значительную роль в развитии побочных реакций на прием лекарственных средств.

Принципы курации больных ИБС должны быть направлены как на модификацию образа жизни, контроль ФР, так и на медикаментозную терапию.

Фармакотерапия ИБС со стабильным течением предполагает две основные цели – уменьшить клинические проявления заболевания и предупредить кардиоваскулярные осложнения.

К препаратам первой линии относятся *бета-адреноблокаторы* (β -блокаторы), класс рекомендации I, A. Установлены гендерные различия в фармакокинетике кардиоселективных и неселективных β -блокаторов.

Так, селективный β -блокатор метопролол метаболизируется с помощью энзима CYP2D6. У мужчин наблюдается более высокая активность данного фермента и, соответственно, более быстрый его клиренс. У женщин, наоборот, отмечается значительно более низкий периферический объем распределения и, соответственно, более высокие уровни β -блокатора в плазме крови. В результате этого максимальные концентрации селективных β -блокаторов могут быть приблизительно на 80%, а не селективных – примерно на 100% выше, чем у мужчин. Следует помнить, что при приеме оральных контрацептивов экспозиция β -блокаторов возрастает. В связи с этим у женщин при приеме β -блокаторов отмечается более выраженное снижение ЧСС и систолического АД, а также меньший прирост ЧСС при проведении проб с ФН [22].

В экспериментальных исследованиях установлено, что количество обратно пропорциональной зависимости между количеством β -адренорецепторов и уровнем эстрогенов, что теоретически может приводить к более высокой эффективности β -блокаторов у женщин. Таким образом, при назначении β -блокаторов женщинам рекомендуемые дозы, в принципе, могут быть ниже и необходимо чаще контролировать АД, ЧСС, данные ЭКГ при подборе адекватной дозы. При изучении влияния применения β -блокаторов (метопролола) с целью вторичной профилактики на прогноз у лиц, перенесших инфаркт миокарда, в исследованиях MERIT-HF (Metoprolol Controlled Release/Extended-release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure) и COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival) показано, что снижение показателей смертности у женщин было статистически не значимым. Но после специального анализа, выполненного в исследовании CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II), установлено прогностическое преимущество назначения β -блокаторов женщинам; у них результаты были даже лучше, чем у мужчин.

Результаты применения β -блокаторов при хронической сердечной недостаточности у женщин несколько противоречивы, возможно, из-за недостаточного количества лиц, включенных в исследования. Однако в исследовании SENIORS (Study of Effects Nebivolol

Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure), в котором изучали эффект небиволола при ХСН, установлено, что у женщин, по сравнению с мужчинами, отмечены некоторые преимущества в плане снижения смертности и частоты госпитализации и что, возможно, это связано с разной частотой определения диастолической дисфункции.

Анtagонисты кальция (АК). Установлены определенные гендерные различия по фармакокинетике некоторых блокаторов кальциевых каналов. Антагонисты кальция метаболизируются через фермент CYP3A4, активность которого у женщин выше, поэтому клиренс АК выше, а концентрация в плазме, особенно нифедипина и верапамила (при внутривенном введении), ниже. Ряд авторов относят АК к препаратам, имеющим свойства эстрогенов, и наоборот, эстрогены в малых дозах проявляют эффекты АК. Несмотря на гендерные фармакокинетические различия, фармакодинамика АК у мужчин и женщин различается незначительно. У женщин в постменопаузальном периоде при пероральном приеме верапамила снижение АД более значимо, чем в предменопаузальном периоде. Это связывают с замедленным клиренсом препарата.

В исследовании ACCST (Amlodipine Cardiovascular Community Trial) у женщин установлено более высокую антигипертензивную эффективность амлодипина и ее зависимость от приема гормонозаместительной терапии. Также и в исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment), в котором изучали эффективность влияния на кардиоваскулярные события ацетилсалicyловой кислоты (АСК) и фелодипина, отмечено более выраженное снижение диастолического АД и лучшие клинические результаты, чем у мужчин.

Для длительной терапии ИБС у женщин из производных дигидропиридинов рекомендовано использовать пролонгированные формы. Предполагают, что длительный прием нифедипина в средней дозе 60 мг в сутки приводит к уменьшению вероятности образования новых стенозов в ВА на 30% (по данным исследования INTACT [International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy]).

Нитропрепараты. В рекомендациях ESC (2013 г.) в разделе «Фармакотерапия пациентов со стабильной ИБС», в качестве антиангиальной (антиишемической) терапии рекомендовано применение нитратов короткого действия (класс I, С). В настоящее время нет данных о гендерных фармакокинетических и фармакодинамических различиях при лечении нитропрепаратами. Есть отдельные сообщения о том, что при использовании пролонгированных нитратов у женщин чаще регистрировали головные боли.

Антитромбоцитарная терапия. Система гемостаза у женщин отличается от таковой у мужчин. Эти отличия заключаются в следующем:

- активация эстрогеновых рецепторов тромбоцитов и снижение продукции тромбоцитов;
- взаимодействие эстрогенов с рецепторами сосудистой стенки повышает уровень простатаклина и снижает уровень тромбоксана;
- тромбоциты больше связывают фибриноген, формируя более крупный фибриновый сгусток;

- меньше IIb/IIIa-рецепторов, которые связывают фибриногеном, образуя соединения между тромбоцитами и приводя к формированию тромбоцитарного тромба;
- выше биодоступность АСК;
- оральные контрацептивы могут стимулировать метаболизм АСК.

Данные об эффективности и безопасности АСК в первичной и вторичной профилактике ССЗ базируются на результатах трех ключевых клинических исследований и двух мета-анализов:

- WHS (Women's Health Study, 2005);
- мета-анализ рандомизированных клинических исследований АСК в первичной профилактике кардиоваскулярных событий у женщин и мужчин (2006);
- NHS (Nurses' Health Study, 2009);
- WHIOS (Women's Health Initiative Observational study, 2009);
- мета-анализ Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration (2009).

По результатам проведенных мета-анализов установлено, что АСК у мужчин и женщин уменьшает кардиоваскулярный риск событий по-разному: у женщин за счет снижения риска инсульта, а у мужчин за счет уменьшения риска ИМ.

На сегодня уже известно, что фармакокинетика АСК у мужчин и женщин отличается. Биодоступность АСК более высокая у женщин, у них ниже клиренс АСК и более длительный период полувыведения. А у мужчин АСК более выражено влияет на агрегацию тромбоцитов. В настоящее время эффект применения АСК с целью вторичной профилактики ИБС у женщин и у мужчин является сопоставимым.

Что касается первичной профилактики, то результаты эффективности АСК оказались более скучными. Частота серьезных сердечно-сосудистых событий составила 0,51% в год в группе АСК и 0,57% в год в группе сравнения (снижение относительного риска на 12%). Снижение пропорционального риска было примерно одинаковым у мужчин и женщин. Польза АСК была достигнута за счет снижения частоты ИМ на 23% и основных коронарных событий на 18%.

В исследовании WHS оценивали профилактическое воздействие АСК в малых дозах (100 мг). Через 10 лет наблюдения выявлено снижение риска первого нефатального инсульта на 17%, ишемического инсульта на 24% и не обнаружено влияния на риск фатального и не фатального ИМ или смерти от сердечно-сосудистых причин.

По некоторым данным, резистентность к АСК у женщин встречается в 4 раза чаще, механизм этого феномена пока не ясен.

В рекомендациях ESC 2013 г. с целью предупреждения сердечно-сосудистых осложнений при непереносимости АСК рекомендуют клопидогрель (класс доказательности I, В). Что касается фармакокинетики клопидогреля и тиклопедина, то гендерных различий в плазменных концентрациях препаратов и их активных метаболитов не выявлено. В исследованиях CAPRIE (Clopidogrel vs. Aspirin Patient at Risk of

Ischaemic Events), CLASSICS (The Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study), а также в исследовании TIMI-28 (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction) показано, что протективный эффект клопидогреля сопоставим у мужчин и женщин, но частота кровотечений была выше у женщин (21 и 43% соответственно). Относительно применения антитромбоцитарных препаратов и ингибиторов IIb/IIIa рецепторов после проведения коронарных вмешательств было отмечено, что частота геморрагических осложнений у женщин выше. Приведенные данные свидетельствуют о том, что использование стандартных доз требует внесения некоторых корректировок. Следует применять ингибиторы IIb/IIIa рецепторов у женщин с ОКС только при высоком риске, избегая их при низком риске. Риск кровотечений у женщин может быть снижен, если назначать дозы препаратов с учетом поправки на массу тела.

Гиполипидемические средства. В настоящее время уделяется особое внимание статинам. Они являются неотъемлемой частью профилактики и лечения ИБС (класс доказательности I, A). Симвастатин и аторвастатин метаболизируются с участием фермента CYP3A4, флувастатин – CYP2C9, у розувастатина и правастатина метаболизм не связан с системой CYP. Установлены гендерные различия в активности CYP3A4 и CYP2C9; плазменные концентрации статинов у женщин выше, чем у мужчин. С учетом различий в концентрации статинов в плазме крови у мужчин и женщин риск развития побочных эффектов на лекарственные средства у женщин выше. Установлено, что снижение содержания в сыворотке ОХС и ХС-ЛПНП при использовании сопоставимых доз симвастатина было более выраженным у женщин [27].

Поскольку уже сообщалось о гендерспецифических особенностях АК, следует помнить, что при сочетании амлодипина или дилтиазема с аторвастатином происходит фармакологическое взаимодействие лекарственных средств. При такой комбинации препаратов у женщин наблюдается более существенное снижение ОХС и чаще, чем у мужчин, может развиваться миопатия или рабдомиолиз. Так, при комбинации аторвастатина и амлодипина экспозиция статина возрастает в 1,6 раза. Роль статинов во вторичной профилактике не вызывает сомнений и подтверждена многочисленными исследованиями: 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study); CARE (Cholesterol and Recurrent Events trial); HPS (Heart Protection Study); UCSF-SCOR (University of California San Francisco – Specialised Center of Research); HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) и другими. В то же время роль статинов в первичной профилактике у женщин до конца не выяснена, хотя результаты исследования HPS подтверждают целесообразность назначения гиполипидемической терапии женщинам с целью первичной профилактики ИБС. Немало данных указывают на то, что эстрогены и статины имеют довольно сходные эффекты. Однако до настоящего времени ни в одном из руководств нет единой рекомендации по изменению

доз препаратов в зависимости от пола и возраста или при их комбинации у женщин с целью вторичной профилактики ИБС. Теоретически можно предположить, что, возможно, у женщин будут эффективными меньшие дозы статинов.

Что касается назначения ω -3-полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК) с целью вторичной профилактики ССЗ, то в исследовании CeISSI-Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico), а также и в других исследованиях, были получены данные о снижении риска смерти (на 20% от всех причин, на 30% – сердечно-сосудистой смерти и на 45% – внезапной смерти). Предположительно это обусловлено антиаритмогенным эффектом ω -3 ПНЖК. Однако убедительных данных о гендерных особенностях этого лекарственного средства пока нет. Есть сообщение о том, что при применении ω -3 ПНЖК в остром периоде ИМ прогноз был лучше у женщин.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Активность ангиотензинпревращающего фермента у женщин в пременопаузе ниже, чем в постменопаузе.

У больных с ИБС при наличии СН или сахарного диабета или гипертонической болезни рекомендовано назначение ингибиторов АПФ (класс I, A).

В исследовании CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) впервые установлены гендерные различия при назначении ИАПФ в их влиянии на отдаленный прогноз. Так, снижение смертности при СН с III-IVФК по NYHA через 6 месяцев отмечалось лишь у 6% женщин, но у 51% мужчин. При этом выявлены гендерные различия по действию рамиприла и отсутствие таких различий по действию лизиноприла и каптоприла [35]. Также отмечено, что у женщин чаще возникают побочные эффекты, в частности кашель.

Как альтернатива ИАПФ может быть рекомендовано назначение блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА). В исследовании ValHeFT (Valsartan Heart Failure Trial) изучали влияние валсартана, а в исследовании CHARM (Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality) – кандесартана на показатели смертности. При этом получены положительные результаты как для мужчин, так и для женщин; данные о гендерных особенностях фармакокинетики изучаемых БРА отсутствуют.

Хирургическое лечение ИБС у женщин

Несмотря на то, что Европейские и Американские рекомендации по лечению ИБС для мужчин и для женщин не различаются, Европейский реестр регистрирует менее частое использование хирургического лечения ИБС у женщин.

По данным Национального института сердца, легких и крови (США) уровень осложнений и смертности после коронарной ангиопластики среди женщин был выше, чем среди мужчин (2,6% против 0,3% соответственно). Рестенозы через 6 месяцев также чаще возникали у женщин (29,3% и 27,6% соответственно). Приведенные данные пытаются объяснить более высоким средним возрастом в группе женщин, нали-

чием сопутствующей патологии, большей частотой СД, а также анатомическими особенностями коронарного русла, меньшим диаметром коронарных артерий у женщин [33]. Также и после аорто-коронарного шунтирования (АКШ) в исследовании The Coronary Artery Surgery Study показано, что смертность у женщин была выше и составляла 4,5% против 1,9% у мужчин. У женщин выявляли высокий риск расслоения ВА [36]. В литературе имеются весьма противоречивые данные по результатам АКШ у женщин. Есть данные, что у женщин приживаемость шунтов хуже, в постоперационном периоде чаще развивается ИМ, а улучшение симптоматики ИБС наблюдается реже. У них чаще развивается СН и потребность в повторной АКШ через 5 лет наблюдения [31].

Таким образом, на основании результатов проведенных многоцентровых исследований признано, что результаты хирургического лечения ИБС у женщин несколько отличаются от таковых у мужчин, а выбор между инвазивной и консервативной стратегиями остается противоречивым.

Гормонозаместительная терапия

В настоящее время существует противоречивое мнение о гормонозаместительной терапии (ГЗТ). Такие исследования, как WISE (Women and Ischemia Syndrome Evaluation), HERS, WHI (Women's Health Initiative) и другие не подтвердили столь многообещающих эффектов такой терапии. Так, в исследованиях WISE и HERS наблюдали повышение риска осложнений ИБС – сразу же после начала терапии. Авторами сделан вывод, что ГЗТ имеет протективное значение только в раннем периоде менопаузы и в периоде пременопаузы. В исследовании HERS-II также не установлено влияния ГЗТ на частоту ИМ, общую и сердечно-сосудистую смертность, но отмечено увеличение частоты тромбоэмбологических осложнений в 2,8 раза, случаев желчнокаменной болезни – на 38%. А исследование WHI было прекращено досрочно в связи с полученными следующими данными: на 41% возросло количество инсультов по сравнению с групп-

пой плацебо, на 29% – сердечных приступов, вдвое – тромбоэмболий, на 22% – общего показателя ССЗ, на 26% – числа случаев рака груди. При этом на 37% снизилось число случаев колоректального рака, на треть – переломов голени и на 24% – общих переломов. Поэтому вопрос назначения ГЗТ для коррекции климактерических расстройств у женщин, страдающих ССЗ, остается дискуссионным.

Рекомендации ESC (2013) по первичной и вторичной профилактике ССЗ не претерпели изменений по сравнению с предыдущими; и гормональная терапия, и селективные модуляторы эстроген-рецепторов в менопаузе признаны бесполезными/неэффективными (IIIА), так же, как и антиоксидантные витаминные добавки (IIIА).

Гендерные особенности течения ИБС, качества жизни, прогноза

Анализируя особенности течения ИБС и отдаленного прогноза, следует отметить, что только в США ежегодно госпитализируется 2,5 млн женщин с ССЗ, из которых 500 тыс. умирают от ИМ и нарушений мозгового кровообращения. ССЗ занимают первое место среди всех причин смертности у женщин, что в структуре общей смертности составляет 46%; 50% из них приходится на долю ИБС.

По расчетным оценкам экспертов ВОЗ (2003), в Украине уровень ожидаемой продолжительности жизни для женщин снизился на 2,7 года за период 1989–1995 гг. В 2003 г. ожидаемая продолжительность жизни для женщин была на 1,7 года меньше, чем в 1989 г. Опубликованные данные рандомизированных исследований и Кокрановского мета-анализа представляют неоднозначные результаты инвазивной тактики у пациенток с ОКС без элевации сегмента ST. Результаты мета-анализа не установили преимуществ инвазивной терапии на протяжении 1 года наблюдения. При этом у женщин чаще развивался нефатальный ИМ и возрасла частота внезапных смертей. Также в исследовании FRISC-2 (Fragmin and Fast

Таблица 5. Рекомендации по профилактике ССЗ у женщин

Модификация образа жизни
Курение
Всем женщинам, независимо от возраста, рекомендуется отказаться от курения и по возможности избегать вдыхания табачного дыма (пассивного курения)
На каждом визите врач должен беседовать с курящей женщиной о проблемах, связанных с курением, методах отказа от курения, в том числе о возможности использования заменителей никотина и других препаратов, облегчающих процесс отвыкания от курения (I, B)
Физическая активность
Всем женщинам, независимо от возраста, рекомендуются умеренные физические нагрузки общей продолжительностью не менее 150 мин в неделю или интенсивные физические упражнения общей продолжительностью 75 мин в неделю, или эквивалентное сочетание аэробных физических нагрузок умеренной и высокой интенсивности.
Продолжительность одного подхода при выполнении ежедневных аэробных упражнений должна составлять по крайней мере 10 мин (I, B). Женщины должны быть осведомлены о возможности повысить эффективность физических нагрузок и увеличить их положительное воздействие на органы сердечно-сосудистой системы путем увеличения общей продолжительности умеренных аэробных нагрузок до 5 ч в неделю либо увеличения общей продолжительности интенсивных аэробных нагрузок до 2,5 ч в неделю, либо эквивалентным сочетанием умеренных или интенсивных нагрузок соответствующей продолжительности (I, B).
Рекомендуется выполнять физические упражнения, укрепляющие все основные группы мышц, в течение более 2 ч в неделю (I, B). Женщинам с избыточной массой тела рекомендуются умеренно интенсивные физические упражнения (например, быстрая ходьба) продолжительностью 60–90 мин ежедневно (I, B)

Кардиоваскулярная реабилитация

Женщинам, недавно перенесшим ОКС, коронарную реваскуляризацию, нарушение мозгового кровообращения, женщинам с впервые выявленной или стабильной стенокардией, заболеваниями периферических артерий (I, A), а также женщинам с существующими в настоящее время или ранее существовавшими симптомами СН и ФВ ЛЖ < 35% (I, B) показано проведение всеобъемлющей кардиоваскулярной реабилитации в условиях стационара или в домашних условиях под руководством специалиста

Диета

Всем женщинам рекомендуется:

- обогащать рацион фруктами и овощами;
- отдавать предпочтение цельнозерновым продуктам с высоким содержанием клетчатки;
- увеличить потребление рыбы (особенно жирных сортов) по крайней мере до двух раз в неделю;
- ограничить потребление продуктов, богатых насыщенными жирными кислотами, холестерином;
- уменьшить потребление алкоголя, соли и сахара;
- избегать продуктов, содержащих трансизомеры жирных кислот (I, B).

Беременные женщины должны избегать употребления рыбы с потенциально высоким уровнем загрязнения ртутью (акула, рыба-меч, скумбрия)

Нормализация массы тела

Женщины должны поддерживать нормальную массу тела или бороться с избыточной массой тела с помощью соответствующего баланса физической активности и калорийности потребляемой пищи (I, B)

 ω -3 жирные кислоты

Целесообразность потребления ω -3 жирных кислот (в форме капсул – суточная доза эйкозапентаеновой кислоты 1800 мг или в составе рыбных блюд) может быть рассмотрена у женщин с гиперхолестеринемией и/или гипертриглицеридемией с целью первичной и вторичной профилактики ССЗ (IIb, B).

Пищевые добавки, в состав которых входит рыбий жир, могут содержать различные, широко варьирующие дозы эйкозапентаеновой кислоты

Воздействие на основные факторы риска**АД****Оптимальный уровень АД и образ жизни**

Оптимальное АД (< 120/80 мм рт. ст.) должно поддерживаться при помощи модификации образа жизни, включающей контроль веса, достаточную физическую активность, умеренное потребление алкоголя, ограничение потребления поваренной соли, увеличение потребления фруктов, овощей и молочных продуктов с низким содержанием жира (I, B)

Фармакотерапия

Применение лекарственных препаратов с целью коррекции АД показано в тех случаях, когда уровень АД превышает 140/90 мм рт. ст. (или 130/80 мм рт. ст. – у больных СД или хронической болезнью почек). Тиазидные диуретики должны входить в схему лечения большинства больных артериальной гипертензией при отсутствии противопоказаний к их применению или убедительных показаний к назначению других антигипертензивных средств. Первоначальная схема лечения женщин с высоким риском развития ОКС или ИМ должна включать β -адреноблокаторы и/или ИАПФ/БРА в комбинации с другими препаратами (например, тиазидными диуретиками), необходимыми для достижения целевого АД (I, A).

ИАПФ противопоказаны беременным женщинам и должны использоваться с осторожностью у женщин репродуктивного возраста

Показатели липидного обмена**Оптимальный уровень показателей липидного обмена и образ жизни**

Модификация образа жизни должна преследовать цель поддержания показателей липидного обмена на следующих уровнях: ХС-ЛПНП < 2,6 ммоль/л (100 мг/дл), ХС-ЛПВП > 1,3 ммоль/л (50 мг/дл), триглицериды < 1,7 ммоль/л (150 мг/дл), и ХС не-ЛПВП (общий ХС минус ХС-ЛПВП) < 3,4 ммоль/л (130 мг/дл) (I, B)

Гиполипидемическая фармакотерапия у женщин группы высокого риска

Назначение гиполипидемических препаратов на фоне изменения образа жизни рекомендуется женщинам с ИБС для достижения уровня ХС-ЛПНП < 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) (I, A).

Гиполипидемическая терапия показана женщинам с другими атеросклеротическими заболеваниями, при наличии СД или 10-летнего абсолютного риска ССЗ > 20% (I, B).

Достижение уровня ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) целесообразно для женщин с ИБС, относящихся к группе очень высокого риска (недавний ОКС, несколько плохо контролируемых факторов кардиоваскулярного риска), и может потребовать назначения комбинированной гиполипидемической терапии (IIa, B)

Гиполипидемическая терапия у женщин со средним уровнем риска

Снижение уровня ХС-ЛПНП при помощи модификации образа жизни в комбинации с гиполипидемическими препаратами показано при уровне ХС-ЛПНП > 3,4 ммоль/л (130 мг/дл) при наличии нескольких факторов риска в том случае, если 10-летний абсолютный риск ИБС находится в пределах 10-20% (I, B)

Снижение уровня ХС-ЛПНП при помощи модификации образа жизни в комбинации с гиполипидемическими препаратами показано при уровне ХС-ЛПНП > 4,1 ммоль/л (160 мг/дл), при наличии нескольких факторов риска, даже в том случае, если 10-летний абсолютный риск ИБС составляет < 10% (I, B).

Снижение уровня ХС-ЛПНП при помощи модификации образа жизни в комбинации с гиполипидемическими препаратами показано при уровне ХС-ЛПНП 5,0 ммоль/л (190 мг/дл) независимо от наличия или отсутствия других факторов риска или ССЗ (I, B).

У женщин старше 60 лет с риском ИБС > 10% и уровнем С-реактивного протеина > 2 мг/дл может быть рассмотрена возможность применения статинов (после модификации образа жизни и при условии отсутствия острого воспалительного процесса как причины повышения уровня С-реактивного протеина) (IIb, В)

Фармакотерапия в условиях низкого уровня ХС-ЛПВП или повышенного уровня ХС не-ЛПВП

Включение в схему лечения ниацина или фибраторов может быть полезным при низком уровне ХС-ЛПВП (< 1,3 ммоль/л [100 мг/дл]) или повышенном уровне ХС не-ЛПВП (> 3,4 ммоль/л [130 мг/дл]) у женщин группы высокого риска после достижения целевых значений ХС-ЛПНП (IIb, В)

Сахарный диабет

Модификация образа жизни и фармакотерапия, направленные на снижение уровня HbA_{1C} < 7%, могут рассматриваться у женщин, больных СД, в том случае, если цель может быть достигнута без развития существенной гипогликемии (IIa, В)

Профилактическая фармакотерапия

Ацетилсалициловая кислота

Группа высокого риска ССЗ

АСК в дозе 75-325 мг/сутки следует назначать женщинам с ИБС при отсутствии противопоказаний (I, А).

АСК в дозе 75-325 мг/сутки целесообразно назначать женщинам с СД при отсутствии противопоказаний (IIa, В).

У женщин с высоким уровнем риска, наличием показаний к назначению АСК и непереносимостью АСК вместо АСК должен назначаться клопидогрель (I, В)

Женщины с умеренным риском ССЗ и здоровые женщины

Назначение АСК может быть полезным для женщин в возрасте > 65 лет с нормальным уровнем АД; в такой ситуации выгоды, заключающиеся в предупреждении ишемического инсульта и ИМ, вероятно, перевешивают риски, связанные с развитием желудочно-кишечных кровотечений и геморрагического инсульта (IIa, В). Применение АСК может быть целесообразным для профилактики ишемического инсульта у женщин моложе 65 лет (IIb, В)

Фибрилляция предсердий

АСК в дозе 75-325 мг/сут должна применяться у женщин с персистирующей или пароксизмальной формой ФП, которым противопоказан варфарин, или у пациенток с ФП и низким риском развития инсульта (риск < 1% в год или оценка по шкале CHADS2 < 2) (I, А)

Варфарин

Женщинам с персистирующей или пароксизмальной формой ФП должен назначаться варфарин (целевое МНО 2,0-3,0), за исключением пациенток с низким риском развития инсульта (< 1% в год) или высоким риском кровотечений (I, А)

Дабигатран

Дабигатран может быть использован как альтернатива варфарину с целью профилактики ишемического инсульта и системной тромбоэмболии у пациенток с пароксизмальной или персистирующей формой ФП при наличии факторов риска развития инсульта или системной эмболии, не имеющих искусственного клапана сердца, гемодинамически значимых клапанных поражений, тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина 15 мл/мин) или прогрессирующих заболеваний печени (I, В)

β-Адреноблокаторы

БАБ следует использовать в течение периода продолжительностью от 1 года (I, А) до 3 лет (I, В) у всех женщин, перенесших ИМ или ОКС, с нормальной функцией ЛЖ при отсутствии противопоказаний.

Долгосрочная терапия БАБ (продолжительность не определена) должна проводиться у женщин с левожелудочковой СН при отсутствии противопоказаний (I, А).

Целесообразность проведения долгосрочной терапии БАБ может быть рассмотрена у женщин с ИБС или заболеваниями периферических сосудов и нормальной функцией ЛЖ (IIb, С).

ИАПФ/БРА

ИАПФ следует назначать женщинам, перенесшим ИМ, пациенткам с клиническими признаками СН, ФВ ЛЖ < 40% и больным СД при отсутствии противопоказаний (I, А).

При непереносимости ИАПФ женщинам, перенесшим ИМ, пациенткам с клиническими признаками СН, ФВ ЛЖ < 40% и больным СД должны назначаться БРА (I, В).

Примечание: ИАПФ противопоказаны беременным женщинам и должны использоваться с осторожностью у женщин репродуктивного возраста

Блокаторы альдостерона

Использование блокаторов альдостерона (например, спиронолактона) после ИМ показано женщинам без выраженной гипотензии, почечной дисфункции или гиперкалиемии, которые уже получают ИАПФ и БАБ в терапевтических дозах, при наличии ФВ ЛЖ < 40% и симптомов СН (I, В)

Примечания: АД – артериальное давление; БАБ – β-адреноблокаторы; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ЛЖ – левый желудочек; МНО – международное нормализованное отношение; ОКС – острый коронарный синдром; СД – сахарный диабет; СН – сердечная недостаточность; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ФВ – фракция выброса; ФП – фибрилляция предсердий; ХС – холестерин; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

Revascularization during Instability in Coronary Artery Disease) показано, что в течение 5 лет наблюдения при ранней инвазивной стратегии только у мужчин наблюдалось уменьшение частоты случаев развития ИМ и внезапной смерти. На основании полученных результатов авторы заключают, что у женщин ранняя инвазивная стратегия имеет преимущества только при наличии высокого риска, при поражении нескольких ВА, при повышении уровня тропонина.

Если проводить оценку *качества жизни* больных ИБС с помощью опросника SF-36, то у мужчин оно характеризуется лучшими показателями, чем у женщин. Следует отметить, что универсального понятия *качества жизни* нет, оно субъективно, многофакторно, включает в себя социальные, эмоциональные и физические аспекты. Женские психосоциологические и поведенческие характеристики в настоящее время признаются как вероятные факторы риска развития ИБС. Женщины испытывают более высокий уровень депрессии и беспокойства после установления диагноза ИБС. И уже доказано, что депрессия, в свою очередь, способствует более выраженному прогрессированию атеросклероза. В **таблице 5** приведены рекомендации ESC (2013) по профилактике ССЗ у женщин.

Таким образом, вышеупомянутые данные позволяют считать, что ИБС у женщин имеет свои особенности клинического течения, связанные и с несколько иными патогенетическими механизмами, чем у мужчин. Поэтому изучение особенностей диагностики и течения ИБС у женщин разных возрастных групп, а также поиск оптимальной тактики лечения позволят улучшить как прогноз заболевания, так и качество жизни. Необходим дальнейший поиск оптимальной терапии ИБС с позиции установленных гендерных особенностей.

Хотелось бы, чтобы данная статья оказала практическую помощь и помогла практикующим врачам взвешено подходить к оценке результатов методов диагностики ИБС у женщин, а также к оптимальной фармакотерапии этой категории пациентов с учетом гендерных особенностей фармакокинетики и фармакодинамики назначаемых лекарственных средств.

Литература

1. Волков В.И., Строки В.И. В книге заболевания сердечно-сосудистой системы у женщин. Киев – 2011. – С. 479.
2. Коваленко В.М., Карнацкий В.М. В книзі: Хвороби системи кровообігу я медико-соціальна і суспільно-політична проблема. Київ – 2014. – С. 279.
3. Скибецький В.В. Фактори риска і структура кардіоваскулярної патології у жінок в кімпаксі различного генеза. // Проблема женского здоровья. – 2007. – № 3 (2). – С. 21-28.
4. Фадеенко Г.Д., Виноградова С.В. Влияние алкоголя на развитие сердечно-сосудистой патологии. Роль генетических факторов. // Український терапевтичний журнал. – 2006. – № 1. – С. 93-98.
5. Франкова Е. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у женщин: пересмотр рекомендаций American Heart Association (2011) // Medicine Review. – 2011. – Vol. 2 (15). – P. 21-30.
6. Чазов Е.И. Проблемы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. // Тер. архив. – 2002. – № 9. – С. 5-8.
7. Aronow W.S. Prevalence of presenting symptoms of recognized acute myocardial infarction and unrecognized healed myocardial infarction in elderly patients. // Am.J.Cardiol. – 1987. – Vol. 60. – P. 1182.
8. Bello N., Mosca L. Epidemiology of coronary heart disease in women. // Progr. Cardiovasc. Dis. – 2004. – Vol. 46. – P. 287-295.
9. Bermudez E.A., Rifai N., Buring J. et al. Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2002. – Vol. 22 (10). – P. 1668-1673.
10. Bittner V. Women and coronary heart disease risk factors. // J. Cardiovasc. Risk. – 2002. – Vol. 9 (6). – P. 315-322.
11. Black N., Landham S., Petticrew M. Trends in the age and sex of patients undergoing coronary revascularization in the United Kingdom 1987. // Br. Heart J. – 1994. – Vol. 72. – P. 317-320.
12. Castanho V.S., Oliveria L.S., Pinheiro H.P. et al. Sex differences in risk factors for coronary heart disease: a study in a Brazilian population. // BMC Public Health. – 2001. – Vol. 1. – P. 3.
13. Castelli W.P., Anderson K., Wilson P.W. et al. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. // Ann Epidemiol. – 1992. – Vol. 2. – P. 23-28.
14. Carcagni A., Milone F., Zavalloni D., et al. Absence of gender difference in immediate and long-term clinical outcomes after percutaneous transluminal coronary angioplasty in the stent era. // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P. 478.
15. Detry J.M.R., Kapita B.M., Cosyns J., et al. Diagnostic value of history and maximal exercise electrocardiography in men and women suspected of coronary heart disease. // Circulation. – 1977. – Vol. 56. – P. 756-761.
16. Fox K.F. Investigation and management of chest pain. // Heart. – 2005. – Vol. 91. – P. 105-110.
17. Hennekins C.H. Risk factors for coronary heart disease in women. // Cardiol. Clin. – 1998. – Vol. 16(1). – P. 1-8.
18. Lerman A., Sopko G. Women and cardiovascular heart disease: clinical implications from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: are we smarted? // Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 559-562.
19. Lloyd-Jones D.M., Leip E.P., Larson M. G. et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factors burden at 50 years of age. // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 791-798.
20. Lusier A.B., Killian A., Wilton J.H. et al. Gender-related effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. // Clin. Pharmacol. Ther. – 1999. – V. 66. – P. 594-601.
21. McSweeney J.C., Cody M., Crilly P.B. et al. Do you know them then you see them? Women's prodromal and acute symptoms of myocardial infarction. // J. Cardiovasc. Nurs. – 2001. – Vol. 15. – P. 26-38.
22. Mendelsohn M.E., Karas R.H. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. Review. // Science. – 2005. – № 10. – P. 1583-1587.
23. Mokdad A.H., Ford E.S., Bowman B.A. et al. Prevalence of obesity diabetes, and obesity – related health risk factors. // JAMA. – 2003. – Vol. 289. – P. 76-79.
24. Mosca L., Grundy S., Judelson D. et al. Guide to preventive cardiology for women: AHA/ACC Scientific Statement Consensus panel statement. // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 2480-2484.
25. Mosca L., Banka C., Benjamin E. et al. for the Expert Panel/Writing Group including the American Heart Association; American Academy of Family Physicians; American College of Obstetricians and Gynecologists; American College of Cardiology Foundation; Society of Thoracic Surgeons; American Medical Women's Association; Centers for Disease Control and Prevention; Office of Research on Women's Health; Association of Black Cardiologists; American College of Physicians; World Heart Federation; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Nurse Practitioners. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 1481-1501.
26. Mosca L., Appel L., Benjamin E. et al. American Heart Association. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 672-693.
27. Nakajima K. Sex-related differences in response of plasma lipids to simvastatin: the Saitama Postmenopausal Lipid Intervention Study. S-POLIS Group. // Clin. Ther. – 1999. – Vol. 21 (12). – P. 2047-2057.
28. Prescott E., Hippe M., Schnohr P., et al. BMJ Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. // BMJ. – 1998. – Vol. 316. – P. 1043-1047.
29. Roger V., Go A., Lloyd-Jones D. et al. On behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee Heart Disease and Stroke statistics – 2011 update: a report from the American Heart Association. // Circulation. – 2011. – Vol. 123. – e18-e109.
30. Scirica B.M. et al. Differences between men and women in the management of unstable angina pectoris (the Guarantee Registry). // Am. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 84. – P. 1145-1150.
31. Sjoland H., Caidahl K., Karlson B. et al. Limitation of physical activity, dyspnea and chest pain before and two years after coronary artery bypass grafting in relation to sex. // Int. J. Cardiol. – 1997. – Vol. 61. – P. 123-133.
32. Stangl V., Witzel V., Baumann G., et al. Current diagnostic concepts to detect coronary artery disease in women. // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29 (6). – P. 707-717.
33. Suwaidi J., Wanlin Y., Williams D., et al. Comparison of immediate and one-year outcome after coronary angioplasty of narrowing < 3 mm with those ≥ 3 mm (The National Heart Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). // Am. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 8. – P. 680-686.
34. Tan Y.Y., Cast G.-C.M., van der Schouw Y.T. Gender differences in risk factors for coronary heart disease. // Review Maturitas. – 2010. – Vol. 65. – P. 149-160.
35. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Result of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). // N. Engl. J. Med. – 1987. – Vol. 316. – P. 1429-1435.
36. Towfighi A., Zheng L., Ovbiagele B. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence. // Arch. Intern. Med. – 2009. – Vol. 169 (19). – P. 1762-1766.
37. Zucker D.R., Griffith J.L., Beshansky J.R. et al. Presentations of acute myocardial infarction in men and women. // J. Gen. Intern. Med. – 1997. – Vol. 12. – P. 79-87.



Національна академія медичних наук України
Міністерство охорони здоров'я України

ДУ "Національний науковий центр
"Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска" НАМНУ
Асоціація кардіологів України
Українська Асоціація фахівців з серцевої недостатності

УАФСН
УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ ФАХІВЦІВ З СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

V науково-практична конференція Української асоціації фахівців з серцевої недостатності

Серцева недостатність як міжфахова проблема: здобутки та перспективи

23-24 квітня 2015 р.



Місце проведення:

Готель «Космополітъ», м. Київ, вул. В.Гетьмана, 6

Оргкомітет:

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

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

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

Інформаційне повідомлення

Актуальні питання профілактики поліомієліту в світі

В.І. Задорожна², д.мед.н., професор, директор,

О.В. Матвєєва¹, директор Департаменту післяреєстраційного нагляду,

I.В. Демчишина³, к.мед.н., завідувач вірусологічної лабораторії,

В.А. Васильєва¹, начальник відділу клінічних досліджень та моніторингу

Департаменту медичних імунобіологічних препаратів та імунопрофілактики,

¹ ДП «Державний експертний центр МОЗ України»,

² ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України»,

³ ДЗ «Український центр контролю та моніторингу захворювань МОЗ України»

Поліомієліт – гостра вірусна інфекція, відома ще з другої половини XIX століття. Збудником поліомієліту є вірус з роду енторвірусів, що має три серотипи. Джерелом поліомієлітної інфекції є хвора людина або вірусоносій, у якого немає симптомів захворювання на поліомієліт. Зараження відбувається повітряно-крапельним або фекально-оральним шляхом, при потраплянні активного вірусу поліомієліту до рота через забруднені руки, слизину, їжу або воду.

Початок поліомієліту характеризується підвищением температури тіла, міалгією, головним болем, розладами шлунково-кишкового тракту, загальною слабкістю, катаральними явищами. Є паралітична і непаралітична форми поліомієліту. Найбільш загрозливою є паралітична форма поліомієліту, коли виникає периферичний параліч з втратою сухожильних рефлексів та поступовою атрофією м'язів. У разі перенесення паралітичного поліомієліту розвивається стійка інвалідність. Загальна кількість дітей і дорослих з паралічами поліомієлітного походження у світі становить 10-20 млн [2, 3].

Єдиним надійним захистом від цієї небезпечної інфекції є вакцинація. Натепер у світі для імунізації дитячого населення використовують два типи вакцин – живу оральну поліомієлітну (ОПВ) та інактивовану поліомієлітну (ІПВ) вакцину.

Оральна поліомієлітна вакцина, яку розробив Альберт Себін у 1955 р., застосовується в імунопрофілактиці понад 50 років. Багаторічний досвід використання цієї вакцини підтверджив її високу ефективність у подоланні епідемії поліомієліту, а надалі й припинення циркуляції дикого поліовіруса на більшій території земної кулі. Водночас при використанні ОПВ є, хоч і вкрай низький, ризик виникнення паралітичного вакциноасоційованого поліомієліту (ВАПП) у дітей з порушеннями в імунному статусі (як у щеплених, так і у осіб, що контактували з ними). Частота ВАПП становить 0,1-0,3 випадку на 100 тис. щеплених [1]. Крім того, при тривалій циркуляції вакцинного вірусу в популяції з недостатнім рівнем специфічного імунітету відбувається формування поліовірусу вакцинного походження з реверсією нейровірулентних властивостей.

На теперішній час багато країн продовжують використовувати ОПВ [8, 9] у рутинній вакцинопрофілактиці (**табл. 1**).

Інактивована поліомієлітна вакцина була розроблена доктором Джонасом Солком у 1950 р. на основі інактивації формаліном поліовірусу, який отримували методом культивування в культурі клітин. Вакцина була впроваджена в практику в багатьох країнах світу з 1955 р. Із самого початку вона вважалася безпечнішою, ніж ОПВ, але її ефективність не відповідала встановленим вимогам. У 1978 р. був створений новий удосконалений варіант вакцини Солка, що не поступався за профілактичною ефективністю ОПВ [4-6]. Більшість розвинутих країн світу використовують тільки ІПВ (Фінляндія, Франція, Нідерланди, Швеція, Люксембург, Австрія, Бельгія, Данія, Німеччина, Ірландія, Англія тощо).

На сьогодні при проведенні профілактичних щеплень ІПВ застосовується і як моновакцина, і у складі комбінованих вакцин, що призначенні для профілактики чотирьох, п'яти або шести інфекційних хвороб.

Схеми імунізації можуть відрізнятися як за кількістю щеплень, так і за віком, коли їх необхідно отримати [8, 9] (**табл. 2**).

У більшості країн світу перше щеплення проводиться у віці 2 або 3 місяців, зокрема і при застосуванні комбінованих вакцин. Інтервали між дозами первинного комплексу в різних країнах становлять від 4 до 8 тижнів, а загальна кількість щеплень – від 4 (наприклад, Ісландія, Ірландія, Іспанія, Італія, Португалія, Словенія) до 6 (Люксембург, Хорватія). Ревакцинація ІПВ, згідно зі схемами для різних країн, може проводитися на 2-му році життя, у 5-7, 9-17 років. У деяких країнах реалізуються комбіновані схеми, коли для декількох перших щеплень застосовують ІПВ, а надалі – ОПВ (Україна, Російська Федерація, Туреччина тощо). Схеми імунізації можуть переглядатися, в них вносяться зміни з метою підвищення ефективності.

Відповідно до чинного календаря профілактичних щеплень України для профілактики поліомієліту, ІПВ застосовується для перших двох щеплень та при протипоказаннях до введення ОПВ – для всіх наступних щеплень. Вакцина ОПВ застосовується для 3-6-го щеплень (відповідно в 4, 18 місяців, 6 та 14 років).

Таблиця 1. Схеми імунізації оральною поліомієлітною вакциною в деяких країнах світу

Країна	Схема імунізації (вік, у якому проводять щеплення)	Країна	Схема імунізації (вік, у якому проводять щеплення)		
Американський регіон					
Антигуа і Барбуда	2, 4, 6, 18 місяців; 5 років	Албанія	2, 4, 6 місяців; 2, 6 років		
Аргентина	2, 4, 6, 18 місяців; 6 років	Азербайджан	4-7 днів; 2, 3, 4, 18 місяців		
Барбадос	2, 4, 6, 18 місяців; 4,5, ≥ 11 років	Вірменія	1,5, 2,5, 3,5, 18,0 місяців; 6 років		
Беліз	2, 4, 6 місяців; 4 роки	Грузія	2, 3, 4, 18 місяців; 5 років		
Болівія	2, 4, 6 місяців	Казахстан	2, 3, 4, 12 місяців		
Бразилія	2, 4, 6, 15 місяців	Киргизія	Після народження; 2,0 3,5, 5,0 місяців		
Венесуела	2, 4, 6, 18 місяців; 5 років	Республіка Молдова	2, 4, 6, 22 місяці; 7 років		
Гайті	< 15 днів, 6, 10, 14 тижнів	Таджикистан	Після народження; 2, 3, 4, 12 місяців		
Гренада	6-8, 16-20, 24-28 тижнів; 18 місяців; 4,5, >14 років	Туркменистан	2-3 дні; 2, 3, 4, 18 місяців		
Гондурас	2, 4, 6, 18 місяців	Узбекистан	3 дні; 2, 3, 4, 16 місяців; 7 років		
Домініканська Республіка	2, 4, 6, 18 місяців; 3,5 року	Південно-Східний Азіатський регіон			
Еквадор	2, 4, 6, 18 місяців	Бангладеш	6, 10, 14, 38 тижнів		
Колумбія	2, 4, 6, 18 місяців; 5 років	Демократична Республіка Корея	Після народження, 6, 10, 14 тижнів, 9 місяців		
Куба	< 1, 1, 2, 9 років	Індія	Після народження; 6, 10, 14 тижнів; 16-24 місяці		
Нікарагуа	2, 4, 6 місяців	Непал	6, 10, 14 тижнів		
Панама	2, 4, 6, 15-18 місяців; 4-5 років	Пакистан	Після народження; 6, 10, 14 тижнів		
Парагвай	2, 4, 6, 18 місяців; 4 роки	Тайланд	2, 4, 6 місяців		
Перу	2, 4, 6 місяців	Східно-Середземноморський регіон			
Уругвай	2, 4, 6, 12 місяців	Афганістан	Після народження; 6, 10, 14 тижнів; 9 місяців		
Чилі	2, 4, 6, 18 місяців	Єгипет	2, 4, 6, 18 місяців		
Африканський регіон					
Алжир	Після народження; 3, 4, 5, 18 місяців; 6, 12, 16 років	Ємен	Після народження; 6, 10, 14 тижнів		
Ангола	Після народження; 2, 4, 6 місяців	Катар	2, 4, 6, 18 місяців; 4-6 років		
Гвінея Бісая	Після народження; 6, 10, 14 тижнів	Марокко	Після народження; 6, 10, 14 тижнів; 18 місяців; 5 років		
Демократична Республіка Конго	Після народження; 6, 10, 14 тижнів	Об'єднані Арабські Емірати	2, 4, 6, 18 місяців; 6 років		
Екваторіальна Гвінея	Після народження; 6, 10, 14 тижнів; 15 місяців	Туніс	2, 3, 6, 18 місяців; 6, 12, 18 років		
Ефіопія	6, 10, 14 тижнів	Західно-Тихоокеанський регіон			
Замбія	6, 10, 14 тижнів	В'єтнам	2, 3, 4 місяці		
Камерун	Після народження; 6, 10, 14 тижнів	Ірак	Після народження; 2, 4, 6, 18 місяців; 4-6 років		
Кенія	Після народження; 6, 10, 14 тижнів	Іран	Після народження; 2, 4, 6, 18 місяців; 6 років		
Конго	Після народження; 8, 12, 16 тижнів	Камбоджа	6, 10, 14 тижнів		
Мозамбік	Після народження; 6, 10, 14 тижнів	Китай	2, 3, 4 місяці; 4 роки		
Нігер	Після народження; 6, 10, 14 тижнів	Малайзія	2, 3, 5, 18 місяців; 7 років		
Нігерія	6, 10, 14 тижнів	Монголія	Після народження; 2, 3, 4 місяці		
Сенегал	Після народження; 6, 10, 14 тижнів	Сінгапур	3, 4, 5, 18 місяців; 6-7, 10-11 років		
Центральна Африканська Республіка	6, 10, 14 тижнів	Філіппіни	6, 10, 14 тижнів		
Чад	Після народження; 6, 10, 14 тижнів				

Таблиця 2. Країни, де застосовують імунізацію ІПВ, ІПВ + ОПВ, та схеми застосування вакцин

Країна	Схема імунізації	Примітка
Американський регіон		
Аргентина	ІПВ (2, 4, 6, 18 місяців; 6 років)	Групи ризику для ОПВ
Багами	ІПВ (2, 4, 6 місяців; 4-6 років)	
Барбадос	ІПВ (2, 4, 6 місяців)	Спеціальні групи
Беліз	ІПВ (2, 4, 6 місяців; 4-5 років)	ВІЛ+
Бразилія	ІПВ (2, 4, 6, 15 місяців): частина країни	Спеціальні групи
Гайана	ІПВ (2, 4, 6, 18, 45 місяців)	Спеціальні групи
Гондурас	ІПВ (2, 4, 6, 18, місяців)	Імунокомпромісні діти
Канада	ІПВ (2, 4, 6, 18 місяців; 4-6 років)	
Колумбія	ІПВ (2, 4, 6, 18 місяців; 5 років)	Імунокомпромісні діти
Коста-Рика	ІПВ	Введено з січня 2011 р.
Мексика	ІПВ (2, 4, 6, 18 місяців) + ОПВ (> 6 місяців; < 5 років)	
Панама	ІПВ (6 тижнів; 3, 5-6, 18 місяців; 4-6 років)	ВІЛ+
Парагвай	ІПВ (2, 4, 6 місяців)	Групи ризику
Перу	ІПВ (2, 4, 6 місяців)	Діти від ВІЛ+ матерів
Сальвадор	ІПВ (2, 4, 6 місяців)	Групи ризику
США	ІПВ (2, 4, 6-18 місяців; 4-6 років)	
Ямайка	ІПВ (6 тижнів; 3, 5-6, 18 місяців; 4-6 років)	Імунокомпромісні діти
Тринідад і Тобаго	ІПВ (2, 4, 5, 18 місяців; 4-5 років)	ВІЛ+, імунокомпромісні діти
Африканський регіон		
Південна Африка	ОПВ (при народженні, 6 тижнів) + ІПВ (10, 14 тижнів, 18 місяців)	
Західно-Середньоземноморський регіон		
Бахрейн	ІПВ (2, 4, 6, 18 місяців; 5 років)	Для представників груп високого ризику та тих, хто з ними контактує
Ірак	ІПВ (2, 4, 6, 18 місяців)	Імунокомпромісні діти
Катар		Імунокомпромісні діти
Оман	ІПВ (9 тижнів) + ОПВ (4, 6, 18 місяців; 6, 17 років)	
Саудівська Аравія	ІПВ (2 місяці) + ОПВ (4, 6, 12, 18 місяців; 4-6 років)	
Сірійська Арабська Республіка	ІПВ (3, 4 місяці) + ОПВ (5, 7, 12, 18 місяців, 6 років)	
Європейський регіон		
Австрія	ІПВ [(0-1 рік) × 3, 1-2 роки]	
Бельгія	ІПВ (8, 12, 16 тижнів, 15 місяців, 5-7 років)	
Білорусь	ІПВ (3, 4, 5 місяців) + ОПВ (18, 24 місяці, 7 років)	
Болгарія	ІПВ (2, 3, 4, 16 місяців, 6 років)	
Велика Британія	ІПВ (2, 3, 4 місяці, 3-5 років)	
Греція	ІПВ (2, 4, 6-18 місяців; 4-6 років)	
Данія	ІПВ (3, 5, 12 місяців, 5 років)	
Естонія	ІПВ (3,0 4,5, 6,0 місяців; 2, 6-7 років)	
Ізраїль	ІПВ (2, 4, 6, 12 місяців, 7 років)	
Ісландія	ІПВ (3, 5, 12 місяців, 14 років)	
Іспанія	ІПВ (2, 4, 6, 15-18 місяців)	
Ірландія	ІПВ (2, 4, 6 місяців, 4-5 років)	
Італія	ІПВ (3, 5, 11-12 місяців; 5-6 років)	
Кіпр	ІПВ (2, 4, 6, 15-18 місяців; 4-6 років)	
Латвія	ІПВ (3,0 4,5, 6,0 18,0 місяців; 7, 14 років)	
Литва	ІПВ (3,0, 4,5, 6,0, 18 місяців; 6 років)	
Люксембург	ІПВ (2, 3, 4, 13 місяців; 5-6, 15-16 років)	+ Як бустер кожні 10 років, якщо є необхідність

Продовження таблиці 2

Мальта	IПВ (2, 3, 4 місяці) + ОПВ (3, 6 років)	
Монако	IПВ (\geq 2 місяці)	
Нідерланди	IПВ (2, 3, 4, 11 місяців; 4, 9 років)	
Німеччина	IПВ (2, 3, 4, 11-14 місяців; 9-17 років)	
Норвегія	IПВ (3, 5, 12 місяців; 7, 15 років)	
Польща	IПВ (3-4, 5-6, 16-18 місяців)	
Португалія	IПВ (2, 4, 6 місяців; 5-6 років)	+ Мандрівники
Російська Федерація	IПВ (3,0, 4,5, 6,0 місяців) + ОПВ (18, 20 місяців; 14 років)	
Румунія	IПВ (2, 4, 6, 12 місяців; 9 років)	
Сербія	IПВ (> 12 місяців)	Імунохомпромісні діти
Словаччина	IПВ (2, 4, 10 місяців; 5 років)	
Словенія	IПВ (3,0, 4,5, 6,0, 18,0 місяців)	
Туреччина	IПВ (2, 4, 6, 18 місяців) + ОПВ (6, 18 місяців, 6 років)	
Угорщина	IПВ (2, 3, 4, 18 місяців, 6 років)	
Україна	IПВ (3, 4 місяці) + ОПВ (5, 18 місяців, 6, 14 років)	
Фінляндія	IПВ (3, 5, 12 місяців; 4-6 років)	+ Для тих, хто подорожує до ендемічного регіону
Франція	IПВ (2, 3, 4, 16-18 місяців; 6, 11-13 років)	
Хорватія	IПВ (2, 4, 6 місяців; 1, 6, 14 років)	
Чеська Республіка	IПВ (13, 17, 21 тиждень; 18 місяців; 10 років)	
Швейцарія	IПВ (2, 4, 6, 15-24 місяці; 4-7 років)	
Швеція	IПВ (3, 5, 12 місяців, 5-6 років)	
Південно-Східний Азіатський регіон		
Індонезія	IПВ (2, 3, 4, 9 місяців): частина країни	
Західно-Тихоокеанський регіон		
Австралія	IПВ (2, 4, 6 місяців; 4 роки)	
Малайзія	IПВ (2, 3, 5, 18 місяців): частина країни	
Нова Зеландія	IПВ (6 тижнів; 3, 5 місяців; 4 роки)	
Палау	IПВ (6 тижнів; 4, 6 місяців; 4-6 років)	
Республіка Корея	IПВ (2, 4, 6 місяців; 4-6 років)	

Примітки: **IПВ** – інактивована поліоміелітна вакцина; **ОПВ** – оральна поліоміелітна вакцина; ВІЛ+ – позитивні за вірусом імунодефіциту людини.

У 1988 р. на 41-й сесії Всесвітньої асамблей охорони здоров'я було прийнято резолюцію про ерадикацію поліоміеліту у світі. Це поклало початок Глобальній ініціативі з ліквідації поліоміеліту, яку очолювали ВООЗ, національні уряди, об'єднання Ротарі Інтернешнл, Центр з контролю і профілактики хвороб США, Дитячий фонд ООН ЮНІСЕФ. Завдяки їхній плідній роботі перемога над хворобою стала можливою.

Результатом спільних зусиль було зменшення випадків захворювання в світі більш ніж на 99% – з 350 000 у 1988 р. до 406 випадків у 2013 р. [9]. Кількість ендемічних країн зменшилася зі 125 у 1988 р. до 3 – у 2013 р. (Пакистан, Афганістан та Нігерія). Із 3 відомих типів поліовірусу дикий поліовірус типу 2 припинив циркуляцію в 1999 р., що дає змогу говорити про ерадикацію пов'язаних із ним захворювань. Останній випадок поліоміеліту, викликаного диким поліовірусом типу 3 був зареєстрований у квітні 2012 р. у Пакистані. 4 регіони ВООЗ були сертифіковані як вільні від поліоміеліту наприкінці минулого – початку теперішнього століття (Американський регіон – у 1994 р.,

Західно-Тихоокеанський – у 2000 р., Європейський – у 2002 р.). Останнім досягненням є визнання такого статусу для Південно-Східного Азіатського регіону, яке відбулося 27 березня 2014 р. [12].

Однак, незважаючи на досягненні успіхі, щорічно реєструються випадки завозу дикого поліовірусу на території, що тривалий час вважалися вільними від поліоміеліту. За наявності сприйнятливих умов, а саме низького рівня охоплення щепленнями, інтенсивних міграційних процесів, військових дій, вірус має змогу поширюватися серед населення.

У 2010 р. широкомасштабна епідемія поліоміеліту, викликана індійським варіантом дикого поліовірусу типу 1, спостерігалася в Таджикистані (457 випадків, зокрема 29 летальних). Цей вірус також став причиною 14 випадків захворювання у Росії, 3 – у Туркменістані, 1 – у Казахстані. Того ж року значний спалах поліоміеліту було зареєстровано в Демократичній Республіці Конго (184 випадки, зокрема 89 летальних). У 2011 р. 4 випадки паралітичного поліоміеліту, пов'язані із завізним пакистанським варіантом дикого поліовірусу типу 1, спостерігалися в Китаї.

У 2013 р. по всій території Ізраїлю розпочалася інтенсивна циркуляція дикого поліовірусу типу 1, який виявили у 24 регіонах країни як при досліджені стічних вод (67 позитивних проб), так і при обстеженні здорових людей (вірус виділено від 27 дітей віком до 9 років та 1 дорослого) [13]. Така ситуація виникла на фоні високого рівня охоплення дитячого населення щепленнями ІПВ. З метою припинення циркуляції вірусу були проведені загальнонаціональні заходи щодо масової імунізації ОПВ дітей віком до 9 років.

Протягом періоду 2013 р. – 20 березня 2014 р. у Сирії зареєстровано 37 випадків інфікування диким поліовірусом типу 1 [14]. До такої ситуації привело те, що показники охоплення щепленнями знизилися з 91% у 2010 р. до 68% у 2012 р. У 2014 р. (21 березня) з'явилися повідомлення про поширення цього віrusу на території Іраку, де випадки поліоміеліту не реєструвалися з 2000 р. У відповідь на спалах поліоміеліту в Сирії були проведені імунізаційні заходи у 7 країнах із зачлененням 22 млн дітей.

Значну небезпеку для країн із недостатнім рівнем охоплення щепленнями поряд із диким поліовірусом мають поліовіруси вакцинного походження (VDPVs). Для поліовірусу типів 1 та 3 це віруси, які мають 1,0% та більше відмінностей від вакцинного штаму за нуклеотидними послідовностями в регіоні геному, що кодує зовнішній протеїн VP1; для типу 2 – 0,6% та більше таких відмінностей. Ці зміни пов'язані з реверсією нейровірулентних властивостей вакцинного віrusу в процесі його тривалої циркуляції в популяції з низьким рівнем охоплення щепленнями [6]. Такі збудники у сприйнятливих осіб викликають захворювання з тими ж наслідками, як і дикий поліовірус (паралітичний поліоміеліт та інвалідність). Кількість виявленіх та пов'язаних з ними паралітичних випадків у світі достатньо висока, з тенденцією до зростання ролі VDPV типу 2. В окремі роки, починаючи з 2006 р., кількість випадків виявлення циркулюючого VDPV2 у світі становила від 180 до 60 [6].

В останні 5 років проблема поліоміеліту знову набула надзвичайної актуальності не тільки для України, де нині існує небезпека поширення дикого поліовіруса в разі його завозу, але й загалом для Європейського регіону ВООЗ, оскільки це ставить під загрозу статус останнього як вільного від поліоміеліту. У матеріалах 7-го засідання Незалежної ради з моніторингу зазначено, що Україна має статус країни високого ризику разом із країнами Африканського Рогу, Кенією, Лівією, Сомалі, Угандою, Єменом [7].

Така ситуація зумовлена зниженням рівня охоплення вакцинацією дитячого населення країни, зокрема трьома першими дозами поліоміелітної вакцини (2 дози ІПВ + 1 доза ОПВ). Цей показник знизився з > 98% у 2007 р. до 71% у 2011 р. Згідно з керівництвами Незалежної ради з моніторингу, 25-ї та 26-ї нарад Європейської сертифікаційної комісії (Копенгаген, 2011 та 2012 рр.), було рекомендовано в найкоротший термін виправити ситуацію щодо рівня охоплення трьома щепленнями проти поліоміеліту та провести «підчищувальну» імунізацію тих дітей, які не отримали за віком належний термін вакцинального комплексу.

Однак рівень охоплення вакцинацією в наступні роки залишався низьким (у 2012 р. та 2013 р. становив 76,7 та 81,8% відповідно).

За результатами досліджень, проведених 32 вірусологічними лабораторіями Державної санітарно-епідеміологічної служби України в 2013 р., проаналізовано стан популяційного імунітету населення до поліовірусу трьох типів. Загальна кількість обстежених становила 3610 осіб. Специфічні антитіла визначали в реакції нейтралізації віrusу із застосуванням перешеплювальної клітинної культури НЕр-2 та вакцинних штамів поліовіруса.

Частка обстежених із відсутністю антитіл до поліовірусу типів 1, 2 та 3 становила 3,4, 3,5 та 8,0% відповідно. Діти перших трьох років життя становлять групу високого ризику щодо типів поліовірусу 1 та 2 відповідно: у віці до одного року незахищених виявилось 10,4 та 14,2%; у віці 1 рік – 9,8 та 12,1%; у віці 2 роки – по 6,0%; у віці 3 роки – 8,4 та 6,0%.

Починаючи з 4 років цей показник для поліовірусу типу 1 коливався від 0 до 4,7%, для типу 2 – від 0,5 до 3,8%. Ураховуючи той факт, що циркуляцію дикого поліовіруса типу 2 у світі припинено, діти, що не мають до нього антитіл, є групою ризику щодо ВАПП, пов'язаного з вакцинним віrusом цього типу, та сприятливим фоном для формування VDPV2.

Надзвичайно низьким є рівень захищеності від поліовірусу типу 3. Частота сприйнятливих осіб становила: у віці до одного року – 24,5%; 1 рік – 16,7%; 2 роки – 12,6%; 3 роки – 11,7%; 4 роки – 9,4%; 5 років – 9,6%; 6-14 років – від 3,3 до 6,8%; ≥ 15 років – 7,5%.

Україна є і буде залишатися зоною підвищеного ризику щодо поліоміеліту для Європейського регіону, поки не буде відновлено належний рівень рутинної імунізації (> 95%) та не будуть прищеплені всі діти, що не отримали вчасно щеплення за віком, починаючи з 2008 р. Важливо складовою оцінки статусу країни як території, вільної від поліоміеліту, є епіднагляд за випадками гострого в'ялого паралічу серед дітей віком до 15 років, який передбачає вірусологічне обстеження таких пацієнтів з метою своєчасного виявлення дикого поліовіруса та оперативного реагування.

Висновки

1. Діти перших років життя мають високу сприйнятливість до поліоміеліту, що підтверджується результатами аналізу стану специфічного імунітету.

2. Станом на сьогодні в Україні є серйозна проблема низької прихильності до імунопрофілактики.

3. Попри наявність високоекективних поліоміелітних вакцин, в Україні останніми роками імунопрофілактика цієї інфекції здійснюється неналежним чином, що привело до різкого зниження охоплення дитячого населення трьома щепленнями при необхідному рівні > 95%.

4. До нагальних проблем, пов'язаних з ризиком виникнення та зростання захворюваності на поліоміеліт належать:

- забезпечення планового охоплення > 95% дитячого населення вакцинацією;

- імунізація всіх дітей, які не мають повноцінного захисту внаслідок неотримання щеплень за віком протягом попередніх років (тобто тих, що народилися в 2008 р. і пізніше);
- здійснення епідеміологічного нагляду за гострими в'язими паралічами в повному обсязі (із дотриманням на належному рівні всіх його індикаторних показників якості).

Література

- Медунісан Н.В. Вакцинологія. — М.: Триада—Х, 2004. — 181 с.
- Чумаков М.П. Поліомієлітна пероральна живая вакцина. Некоторые итоги работ по массовой иммунизации населения Советского Союза против полиомиелита живой вакциной из штаммов А. Себина. — Москва. — 1961. — С. 12-27.
- Epeee-Bouanya A., Gitterman B.A., Moon R.Y. Parental opinions regarding poliomyelitis immunizations. // Clin Pediatr (Phila). — 2001. — № 40 (8). — P. 434-440.
- Fifteen years of experience with Vero-produced enhanced potency inactivated poliovirus vaccine // Pediatr Infect Dis J. — 1997. — № 3. — P. 312-322.
- Macadam A.O., Minor P.A., Stone D.I., Almond J.I. Attenuated polioviruses vaccine containing them and vaccination methods using them // British Technology Group Limited. — 1997. US Patent 5639462. US class — P. 236-435.

6. Vaccine-derived polioviruses detected worldwide, July 2012 – December 2013 // Weekly epidemiological record. — 2014. — V. 89, № 12. — P. 117-132.

7. Global Polio Eradication Initiative: 7th meeting of the Independent Monitoring Board // Weekly epidemiological record. — V. 87, № 51/52. — P. 509-526.

8. Поліомієліт: імунопрофілактика та її вплив на еволюцію епідемічного процесу / за ред. В.І. Задорожної. — К.: ДІА, 2012. — 272 с.

9. WHO: Vaccine preventable diseases monitoring system // Last update: 15 December 2010. — http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/global-summary/countryprofileselect.cfm

10. Surveillance systems to track progress towards global polio eradication, 2012-2013 // Weekly epidemiological record. — 2014. — № 7, V. 89, P. 165-173.

11. Poliomyelitis // WHO Media centre: Fact sheet. — 2014. — № 114. — Updated March [Electronic resource] / Access to the resource: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs114/ru/>

12. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2014 — conclusions and recommendations // Weekly epidemiological record. — 2014. — № V. 89, № 21. — P. 221-236.

13. Poliovirus detected from environmental samples in Israel and West Bank and Gaza Strip // WHO: Global Alert and Response. — Disease outbreak news. — 20 september 2013 [Electronic resource] / Access to the resource: http://www.who.int/csr/don/2013_09_20_polio/en/

14. Polio outbreak in the Middle East — update: Ongoing transmission in the Syrian Arab Republic with international spread // WHO: Global Alert and Response. — Disease outbreak news. — 21 March 2014 [Electronic resource] / Access to the resource: http://www.who.int/csr/don/2014_3_21polio/en/

**НАРЕШТИ
ВИ МОЖЕТЕ
ВИГЛЯДАТИ
СТИЛЬНО
І НА РОБОТИ!**



Київ

вул. Басейна, 4-10,
ТЦ «Бессарабський квартал»,
тел.: 044 209-49-86

Одеса

вул. Середньофонтанська, 19Г,
ТЦ «Кристал»,
тел.: 068 337-87-32



■ Дихаючі тканини

■ Великий вибір фасонів

■ Широка палітра кольорів

■ Регулярне оновлення колекцій

■ Якість і комфорт для лікарів

■ До 200 прань

* — Сума покупки має становити не менш, ніж 350 грн. Акція діє до 1 травня 2015 року.

ПЕРЕРЕНА ЯКІСТЬ
вищого світового рівня

2 магазини

стильного, модного та практичного
одягу для лікарів в Україні!

+ ІНТЕРНЕТ-МАГАЗИН

Доставка по всій Україні: www.doktoram.com
Тел.: 098 106-03-03, 066 106-03-03



Ми повертаємо 100 грн.*

кожному покупцеві медичного одягу в
наших магазинах в Києві та Одесі.

Виріжте або сфотографуйте цей купон, покажіть його на касі магазину —
економіте 100 грн!

Київ, вул. Басейна, 4-10, Підземний ТЦ «Бессарабський квартал», тел.: 044 209-49-86
Одеса, вул. Середньофонтанська, 19Г, ТЦ «Кристал», тел.: 068 337-87-32



Doktoram.com

Сучасний медичний одяг

cherokee

— світовий лідер з виробництва одягу для лікарів.
40 років успіху у всьому світі. Віднедавна — в Україні.

Антигипертензивные препараты на фармацевтическом рынке Украины: анализ экономической доступности и потребления

О.Я. Мищенко, д.фарм.н., профессор,
Б.Ю. Адонкина, к.фарм.н.,

кафедра фармакоэкономики Национального фармацевтического университета, г. Харьков

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из ведущих медико-социальных проблем во всем мире, так как в значительной мере определяет высокую смертность лиц трудоспособного возраста и инвалидность от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [6]. По данным официальной статистики 2012 года, в Украине зарегистрировано 12,1 млн больных АГ, что составляет 32,2% взрослого населения страны. Наблюдается устойчивый рост распространенности АГ – более чем вдвое по сравнению с 1998 г. и на 170% по сравнению с 2000 г. [2, 5].

Лечение АГ является наиболее клинически и экономически эффективной стратегией снижения количества сердечно-сосудистых осложнений, в том числе наиболее опасных: инфаркта миокарда и инсульта [6]. В соответствии с современными европейскими и украинскими клиническими рекомендациями для лечения АГ необходимо постоянно применять антигипертензивные средства (АГС) с доказанной эффективностью. Эти АГС в эквивалентных дозах способствуют поддержанию целевого уровня артериального давления (АД) и существенно снижают риск сердечно-сосудистых осложнений [5, 6, 11]. С учетом этого, определение динамики объема потребления АГС позволяет оценить качество фармакотерапии АГ.

Цель исследования – определение экономической доступности, структуры и объема потребления АГС в течение 2008–2013 гг. в Украине, сопоставление этих данных с данными потребления АГС в других странах и с показателями распространенности АГ.

Объекты и методы

Объектами исследования были:

- антигипертензивные средства (АГС) первой линии:
 - диуретики:
 - тиазидные (ТД);
 - тиазидоподобные (ТпД);
 - β-адреноблокаторы (β-АБ);
 - блокаторы кальциевых каналов (БКК);
 - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ);
 - блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II);

• АГС второй линии:

- диуретики (петлевые, калийсберегающие) и другие;
- αльфа-адреноблокаторы (α-АБ);
- центральные антиадренергические средства (ЦАС);
- периферические вазодилататоры (ПВ).

Маркетинговый анализ АГС первой линии и их экономической доступности проводили в течение 2008–2013 гг. по данным о цене и ассортименте лекарственных средств (ЛС) справочно-поисковой системы «Лекарственные средства» компании «МОРИОН». В качестве показателя социально-экономической доступности АГС был расчетан показатель адекватности платежеспособности (Ca.s.) по формуле:

$$Ca.s. = P / Wa.w. \times 100\%,$$

где Ca.s. – показатель адекватности платежеспособности; Р – средневзвешенная цена одной упаковки ЛС в год; Wa.w. – средняя заработная плата за год [3, 4].

Показатель адекватности платежеспособности населения представлен как доля заработной платы, необходимая для приобретения одной упаковки ЛС. Значение величины средней заработной платы в Украине за исследуемые годы находили на сайте: www.ukrstat.gov.ua.ce.

Все АГС первой линии были разделены на три категории:

- высокодоступные, значение показателя адекватности платежеспособности (Ca.s.) для которых было < 5%;
- среднедоступные – 5% < Ca.s. < 15%;
- малодоступные – Ca.s. > 15% [4].

Анализ потребления АГС проводили с использованием ATC/DDD-методологии ВОЗ [1].

ATC/DDD-методология – международный метод определения объема потребления ЛС, основанный на определении количества принятых DDDs (defined daily doses, установленных стандартных доз) ЛС с определенным классификационным кодом ATC за определенный период времени. Выражение потребления ЛС в унифицированной международной единице DDD с учетом терапевтического назначения (ATC-кода) дает возможность сравнивать объем и структуру потребления ЛС в разных регионах и странах. Сопоставление данных о потреблении ЛС со статистическими данными о заболеваемости или иными

последствиями использования ЛС позволяет выявлять причинно-следственные связи, проанализировать степень рационального использования ЛС.

Объем потребления АГС определяли, используя международный показатель:

$$\text{DDD}_s / 1000 \text{ жителей/день (DIDs)} = \text{DDD}_s \times 1000 / \text{количество жителей (тыс. человек)} \times 365.$$

Для расчетов использовали данные о количестве проданных за год упаковок ЛС (тыс. шт.), количестве действующего вещества в одной таблетке, таблеток в одной упаковке по данным справочно-поисковой системы «Лекарственные средства» компании «Морион» и значение DDD по данным сайта ВОЗ: www.whocc.no.

Расчет количества DIDs для фиксированных комбинаций АГС проводили по методике, рекомендованной ВОЗ [1], используя значение UD (unit dose, унифицированная доза). Период исследования составил шесть лет с 2008 года по 2013 год.

Результаты и их обсуждение

Результаты маркетингового анализа АГС первой линии представлены в **таблице 1**.

Антигипертензивные препараты первой линии (β -адреноблокаторы, диуретики, БКК, ИАПФ, БРА II) представлены на фармацевтическом рынке Украины в достаточно широком ассортименте: 63 международных непатентованных названия (МНМ) в виде 381 торгового названия (ТН), среди которых преобладают препараты зарубежного производства. Значительный ассортимент предоставляет как врачу, так и пациенту широкий выбор ЛС с учетом их стоимости, эффективности и безопасности. Среди этих пяти групп АГС наибольшим количеством ТН представлены ИАПФ (119), β -АБ (87) и БКК (79).

Результаты распределения АГС первой линии на три категории: высокодоступные ($\text{Ca.s.} < 5\%$), среднедоступные ($5\% < \text{Ca.s.} < 15\%$) и малодоступные ($\text{Ca.s.} > 15\%$) приведены в **таблице 2**.

В течение исследуемых 2009–2013 гг. большинство ЛС (88,9–100%) из всех групп АГС первой линии,

Таблица 1. Антигипертензивные препараты первой линии на фармацевтическом рынке Украины

Группа ЛС	Количество		Соотношение отечественные ЛС / зарубежные ЛС
	МНМ	ТН	
β-Адреноблокаторы	15	87	1:3,0
Диуретики	10	41	1:1,2
Блокаторы кальциевых каналов	10	79	1:2,2
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	23	119	1:3,1
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	15	55	1:4,7
Всего	63	381	

Примечания: ЛС – лекарственные средства; МНМ – международные непатентованные названия; ТН – торговые названия.

кроме БРА II, можно отнести к категории высокодоступных, так как значение показателя Ca.s. для них составляет меньше 5%, т. е. стоимость упаковки препарата составляет меньше 5% средней заработной платы среднестатистического украинца. Тенденция к увеличению доли высокодоступных АГС на протяжении исследуемого периода наблюдалась для групп БКК и β -АБ. В группе ИАПФ и диуретиков доля высокодоступных препаратов была высокой, соответственно 98,5–100% и 88,9%–96,6%, и колебалась в течение исследуемого периода незначительно. Для группы БРА II характерна наименьшая доля высокодоступных препаратов (65,6–85,4%), но также отмечалась тенденция к ее увеличению; соответственно, доля средне- и низкодоступных препаратов уменьшалась. Такая тенденция объясняется значительной долей оригинальных моно- и комбинированных препаратов в этой группе.

В целом, анализ экономической доступности АГС первой линии свидетельствует об их доступности для населения Украины и о наличии возможности выбора ЛС для врача и пациента с учетом стоимости, эффективности и безопасности ЛС.

Учитывая, что ценовая политика в отношении ЛС, наряду с их эффективностью и безопасностью, в значительной мере определяет приверженность пациентов к лечению, актуальной представляется оценка объема и структуры потребления АГС на уровне всей страны.

Объемы потребления АГС по группам приведены в **таблице 3**. Полученные результаты показали, что объемы потребления исследуемых АГС возросли с 60,64 DIDs в 2008 году до 96,43 DIDs в 2013 году, то есть на 59%. Это свидетельствует о тенденции возрастания потребления АГС. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что примерно 6,08–9,6% населения Украины принимают одну DDD одного из АГС.

Пересчет объемов потребления АГС на общую совокупность больных АГ (12,1 млн) показал, что только 23–36% больных с АГ лечились в течение исследуемого периода. Таким образом, потребление АГС в Украине не адекватно уровню распространенности этого заболевания. Недостаточный уровень потребления АГС свидетельствует о низкой приверженности пациентов к лечению. С целью повышения комплаенса украинских больных с АГ в 2012–2013 гг. Министерством здравоохранения Украины была организована программа по реимбуrsации стоимости некоторых АГС: эналаприла, лизиноприла, бисопролола, метопролола, небиволола, амлодипина, нифедипина в рамках установленной референтной цены. По данным из доклада главного специалиста МЗ Украины по специальности «Терапия» В. Нетяженко, в результате осуществления этой программы повысилась посещаемость больными лечебных учреждений, снизились цены на АГС и, соответственно, повысилось их потребление, что было подтверждено проведенными исследованиями.

На следующем этапе исследования было проведено сопоставление объема потребления АГС в Украине

Таблица 2. Доля (%) лекарственных средств разных категорий экономической доступности среди групп антигипертензивных средств первой линии

АТС-группа	Категория ЛС в соответствии с показателем Ca.s.	% ЛС				
		Годы				
		2009	2010	2011	2012	2013
БКК	Высокодоступные	89,1	92,5	92,8	92,4	94,0
	Среднедоступные	9,4	6	5,7	6,3	4,7
	Малодоступные	1,5	1,5	1,5	1,3	1,3
β -АБ	Высокодоступные	96,4	98	98,8	98,8	99,4
	Среднедоступные	3	1,4	0,6	1,2	0,6
	Малодоступные	0,6	0,6	0,6	–	–
Диуретики	Высокодоступные	96,6	89,4	88,9	93,2	90,4
	Среднедоступные	–	5,3	5,0	3,4	7,0
	Малодоступные	3,4	5,3	6,1	3,4	2,6
ИАПФ	Высокодоступные	99	100	99	98,9	98,5
	Среднедоступные	1,0	–	1,0	1,1	1,5
	Малодоступные	–	–	–	–	–
БРА II	Высокодоступные	65,6	75,3	82,1	82,4	85,4
	Среднедоступные	30,0	24,7	17,9	17,6	14,6
	Малодоступные	4,4	–	–	–	–

Примечание: ЛС – лекарственные средства; БКК – блокаторы кальциевых каналов; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА II – блокаторы рецепторов ангиотензина II; Ca.s. – показатель адекватности платежеспособности населения – доля заработной платы, необходимая для приобретения одной упаковки ЛС (высокодоступные – Ca.s. < 5%; среднедоступные – 5% < Ca.s. < 15%; малодоступные – Ca.s. > 15%).

Таблица 3. Объемы потребления антигипертезивных лекарственных средств в Украине в течение 2008-2013 гг.

Год исследования	АТС-код	C03	C07	C08	C09A	C09C	C02A	C02C	C04A	Итого
		Группа АГС	ТД, ТпД / дрД	β -АБ	БКК	ИАПФ	БРА II	ЦАС	α -АБ	
2008	DIDs	2,22/5,90	9,18	5,49	32,73	1,25	3,17	0,22	0,48	60,64
	%	3,7/9,7	15,1	9,1	53,9	2,1	5,2	0,4	0,8	100
2009	DIDs	2,03/5,61	13,56	5,37	31,70	1,69	2,64	0,18	0,58	63,36
	%	3,2/8,9	21,4	8,5	50,0	2,7	4,2	0,3	0,8	100
2010	DIDs	1,76/6,24	9,87	4,80	37,47	2,83	2,95	0,19	0,39	66,50
	%	2,6/9,4	14,8	7,2	56,3	4,3	4,4	0,3	0,6	100
2011	DIDs	2,39/5,90	10,88	7,54	41,43	4,31	2,57	0,19	0,35	75,56
	%	3,1/7,8	14,4	10,0	54,8	5,7	3,4	0,3	0,5	100
2012	DIDs	2,62/6,87	12,33	9,28	47,62	6,62	2,50	0,22	0,33	88,39
	%	3,0/7,8	13,9	10,5	53,9	7,5	2,8	0,2	0,4	100
2013	DIDs	2,54/7,18	13,48	14,87	47,38	7,96	2,48	0,24	0,30	96,43
	%	2,6/7,5	14,0	15,4	49,1	8,3	2,6	0,2	0,3	100

Примечания: АГС – антигипертензивные средства; DIDs – показатель потребления в DDDs/1000 жителей/день, установленные стандартные дозы; ТД – тиазидные диуретики; ТпД – тиазидоподобные диуретики; дрД – другие диуретики; β -АБ – β -адреноблокаторы; БКК – блокаторы кальциевых каналов; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА II – блокаторы рецепторов ангиотензина II; ЦАС – центральные антиадренергические средства; α -АБ – α -адреноблокаторы; ПВ – периферические вазодилататоры.

Таблица 4. Сравнение потребления антигипертензивных средств и смертности от инсульта в Украине и некоторых странах

Страны	Потребление АГС, DIDs	Смертность от инсульта на 100 тыс. населения среди мужчин/женщин
Украина	57,15-93,70	190,3/253,2**
Франция	171,7*	53,1/69,4**
Германия	205,9*	70,3/116,6**
Великобритания	170,6*	88,3/138,0**
Норвегия	171,6*	76,5/112,5**

Примечания: АГС – антигипертензивные средства; DIDs – defined daily doses, установленные стандартные дозы.

* Потребление АГС по данным [10]; ** показатели по данным [12].

и в некоторых странах мира, по данным литературы [10] (**табл. 4**). Потребление АГС в Украине меньше, а смертность от инсультов выше, чем в развитых странах мира.

Таким образом, высокая распространенность АГ среди населения Украины и низкая приверженность пациентов к лечению заболевания, о чем свидетельствует низкий уровень потребления АГС, являются одной из весомых причин высокой смертности населения Украины от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний.

Сравнение объема потребления исследуемых групп АГС и средней цены упаковки препарата (**рисунок**) свидетельствует об обратной зависимости объема потребления и цены. Ценовой фактор является важ-

ным, а с учетом того, что в Украине основным платильщиком является пациент, возможно, и определяющим при выборе ЛС: больше потребляются менее дорогостоящие АГС.

Анализ структуры потребления (**см. табл. 3**) свидетельствует, что именно потребление АГС первой линии для лечения АГ (ТД, ТпД, β-АБ, БКК, ИАПФ, БРА II) составляет большую долю в общем объеме потребления, возросшую с 83,7% в 2008 году до 89,3% в 2013 году. Потребление АГС второй линии – ЦАС и ПВ – снижалось, исключение составили α-АБ. Это свидетельствует о приверженности врачей Украины к современным клиническим рекомендациям по лечению АГ.

Среди пяти классов АГС первой линии наиболее потребляемыми были *ингибиторы АПФ*. Эти препараты являются менее дорогостоящими и более доступными, и цена на них за последние годы изменилась незначительно. Объем потребления ИАПФ с каждым годом увеличивался и в 6-26 раз превышал объем потребления другого класса АГС, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему – *БРА II*. Ингибиторы АПФ известны как эффективные и наиболее безопасные препараты, по сравнению с другими классами АГС. Они снижают смертность не только у больных АГ, но и у больных АГ в сочетании с сердечной недостаточностью, сахарным диабетом и диабетической нефропатией [5, 6, 9]. Результатами клинических исследований доказано, что БРА II так же эффективны в снижении АД, в том числе и у больных с сердечной недостаточностью, как и ИАПФ, и при этом снижают выраженность протеинурии и замедляют прогрессирование заболеваний почек [7,

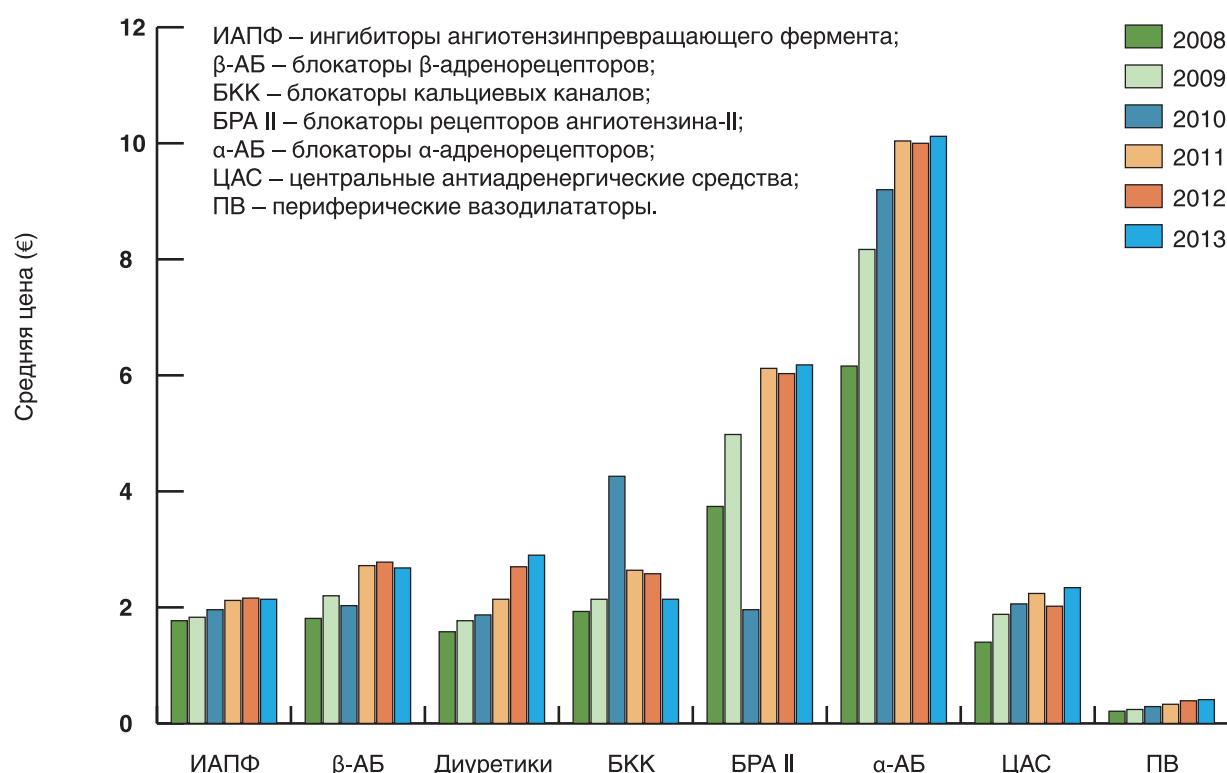


Рисунок. Средняя цена за упаковку антигипертензивного средства (€) в течение 2008-2013 гг. в Украине

8]. Профиль переносимости БРА II выше, чем у ИАПФ, прежде всего в отношении частоты развития таких побочных эффектов, как кашель и ангионевротический отек [9]. Несмотря на относительную новизну БРА II и высокую стоимость этих препаратов в Украине, прослеживается стойкая тенденция к увеличению их потребления: к 2013 году их потребление увеличилось в 6,4 раза по сравнению с 2008 годом. Это наиболее высокий прирост потребления по сравнению с другими исследуемыми классами АГС первой линии.

Блокаторы β-адренорецепторов занимают вторую позицию по объему потребления после ИАПФ (см. табл. 3). Известно, что β-АБ способны эффективно снижать АД, однако малоэффективны в снижении центрального давления. Блокаторы β-адренорецепторов могут вызывать метаболические нарушения и являются менее безопасными по сравнению с ИАПФ [6]. Несмотря на то, что в некоторых странах Европы эффективность β-АБ была поставлена под сомнение, в Украине они находят широкое применение.

Диуретики, в частности тиазидные и тиазидоподобные, по данным доказательной медицины, являются наиболее эффективными ЛС в лечении АГ [6]. Это единственный класс АГС, потребление которых в Украине существенно не менялось в течение исследуемого периода. Однако в структуре потребления этого класса АГС большая доля приходится на петлевые диуретики. Это, по-видимому, свидетельствует о значительном потреблении высокоактивных диуретиков (фurosемида) для фармакокоррекции острых состояний: острого повышения АД, обострения сердечной недостаточности и других тяжелых состояний.

Увеличение объемов потребления **блокаторов кальциевых каналов** было более весомым, чем для β-АБ. Сегодня БКК рассматриваются как одни из наиболее эффективных АГС в профилактике инсульта у больных АГ [6, 8, 9]. Объемы их потребления ниже по сравнению с ИАПФ.

Анализ динамики потребления АГС второй линии показал, что потребление α-АБ возрастает в незначительном объеме. Блокаторы α-АБ остаются важными для второй линии антигипертензивной терапии, особенно у больных с аденомой простаты [5]. Объемы потребления других классов АГС второй линии, ЦАС и ПВ, снижались. Это свидетельствует, что фармакотерапия больных АГ проводится в соответствии с принципами доказательной медицины.

Выходы

1. Анализ экономической доступности антигипертензивных средств первой линии свидетельствует о высокой доступности большинства препаратов для

среднестатистического жителя Украины и о возможности для врача и пациента выбирать лекарственное средство с учетом его стоимости, эффективности и безопасности.

2. Установлено несоответствие между объемами потребления антигипертензивных средств и распространностью артериальной гипертензии в Украине, что является негативным фактором и не способствует эффективной профилактике сердечно-сосудистых и cerebrovascularных осложнений.

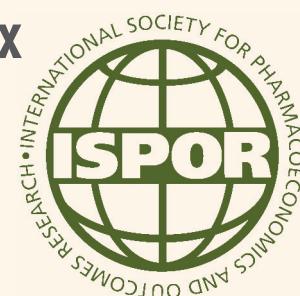
3. Структура потребления антигипертензивных средств в Украине свидетельствует о соответствии антигипертензивной терапии современным национальным и европейским клиническим рекомендациям по лечению больных артериальной гипертензией и о приверженности врачей принципам доказательной медицины.

4. Объем потребления антигипертензивных средств в Украине меньше, чем в экономически развитых странах, поэтому наиболее актуальной проблемой для Украины является повышение приверженности пациентов к лечению артериальной гипертензии.

Литература

1. Вивчення споживання лікарських засобів за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією та встановленими добовими дозами (ATC/DDD – методологія): метод. рек. / А. М. Морозов, Л. В. Яковлєва, А. В. Степаненко та ін. – Харків: Стиль-Іздат. – 2013. – 34 с.
2. Горбась І.М. Епідеміологія основних факторів ризику серцево-судинних захворювань / І.М. Горбась // Артеріальна гіпертензія. – 2008. – № 2 (2). – С. 13-18.
3. Громовик Б.П. Фармацевтичний маркетинг: теоретичні та прикладні засади / Б.П. Громовик, Г.Д. Гасюк, О.Р. Левицька. – Вінниця: Нова Книга, 2004. – 464 с.
4. Довгун С.С. Оценка стоимости и экономической доступности ноотропных препаратов, назначаемых больным с инсультом / С.С. Довгун // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2. – С. 33-39.
5. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Артеріальна гіпертензія». – 2012. – 129 р. Режим доступу: http://www.dec.gov.ua/mtd/_aq.html
6. 2013 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al. // European Heart Journal. 2013. Available from: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/>
7. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147 020 patients from randomised trials / S. Bangalore, S. Kumar, J. Wetterslev, F.H. Messerli // BMJ. – 2011. – Vol. 342: d2234. doi:10.1136/bmj.d2234.
8. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system / F. Turnbull, B. Neal, M. Pfeffer et al. // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 951-958.
9. Burnier M. State-of-the-art treatment of hypertension: established and new drugs / M. Burnier, Y. Vuignier, G. Wuerzner // European heart journal. – 2013. Available from: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2013/11/10/eurheartj.eht465>
10. Fretheim A. International variation in prescribing antihypertensive drugs: Its extent and possible explanations / A. Fretheim // BMC Health Services Research. – 2005. – Vol. 5. – P. 21-30.
11. Law M.R. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs : analysis of 354 randomized trials / M. R. Law, J. K. Moris, R. E. Jordan // BMJ. – 2003. – Vol. 326. – P. 1427-1431.
12. Stroke mortality and trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure / J. Redon, M.H. Olsen, R.S. Cooper et al. // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32, № 11. – P. 1424-1431.

Нові завдання для поліпшення європейських систем охорони здоров'я – провідна тема 17-го Європейського конгресу Міжнародного товариства фармакоекономічних досліджень ISPOR (Амстердам, 2014)



О.М. Заліська, д.фарм.н., професор, завідувач кафедри організації і економіки фармації та технології ліків ФПДО, президент Українського відділу USPOR, керівник комітету з освіти Європейської мережі ISPOR CEENET;

О.Б. Піняжко, асистент,

Н.М. Максимович, асистент,

Х.-О. Горбачевська, студент,

О.Б. Заліський, студент,

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,

К.Л. Косяченко, заступник директора Державного експертного центру МОЗ України, президент Українського агентства з оцінки медичних технологій (UAHTA)

У всіх країнах Європи зростає попит на медичне і фармацевтичне забезпечення, проте на заваді стає повільний розвиток економіки і значні відмінності між країнами Європейського союзу. Як перейти до системи охорони здоров'я, що забезпечить надання доступної медичної допомоги з найбільшою можливою якістю? Щоб відповісти на ці питання, в Амстердамі з 8 по 12 листопада 2014 року для участі у 17-му Європейському конгресі Міжнародного товариства фармакоекономічних досліджень (ISPOR) зібралися 4800 зареєстрованих учасників з більш як 90 країн світу, які представили 2000 усних та стендових доповідей.

Уперше українська делегація налічувала 17 осіб: викладачі, студенти медичних і фармацевтичного університетів Вінниці, Києва, Львова, Тернополя, Харкова, учасники Українського відділу ISPOR, що діє у ЛНМУ імені Данила Галицького на кафедрі організації і економіки фармації та технології ліків факультету післядипломної освіти (ФПДО) з 2008 року, а також працівники Державного експертного центру МОЗ України, Українського агентства з оцінки технологій охорони здоров'я. Делегати представили результати вітчизняних фармакоекономічних досліджень.

Хочеться поділитися враженнями від проведених симпозіумів, ініційованих Європейською мережею CEENET ISPOR. Так, 10 листопада відувся форум Українського відділу Міжнародного товариства фармакоекономічних досліджень (USPOR) та Студентського Українського відділу на тему «Стан і впровадження підходів НТА в охорону здоров'я та освітній процес в Україні».

Виконавчий менеджер з міжнародного розвитку в країнах Європи та Азії **Надія Мальдонадо** (Nadia Maldonado) привітала від імені нового генерального директора ISPOR **Ненсі Берг** (Nancy Berg) учасників українського форуму. Президент Українського відділу ISPOR професор **О.М. Заліська** (ЛНМУ імені Данила Галицького) доповіла про тенденції та перспективи наукових досліджень з фармакоекономіки та оцінки технологій охорони здоров'я (англ. Health Technology Assessment, НТА), які проводяться науковцями вищих навчальних медичних (фармацевтичного) закладів України. Завідувач кафедри фармакоекономіки професор **Л.В. Яковлєва** (Національний фармацевтичний університет, Харків), представила тенденції споживання інсульнів і пероральних цукрознижувальних засобів в Україні, а доцент **О.В. Ткачова** розглянула результати клініко-економічного аналізу лікування токсичного гепатиту в закладі охорони здоров'я.



Вице-президент Українського відділу ISPOR, к.фарм.н. В.В. Толубаєв (Київ) показав доцільність застосування НТА-підходів до оцінки інноваційних ліків в Україні. Доцент М.В. Лелека (Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Тернопіль) розповіла про розробку лікарських засобів для підвищення витривалості організму в екстремальних умовах. Доповідь про розвиток ініціатив студентського відділу для опрацювання НТА-методик представила президент Українського студентського відділу USPOR, асистент Ю.С. Вадзюк (ТДМУ імені І.Я. Горбачевського, Тернопіль). К.мед.н. О.М. Ліщишина (Державний експертний центр МОЗ України) розглянула актуальні проблеми запровадження медичної стандартизації лікування захворювань в Україні.

На завершення першого дня 17-го Європейського конгресу відбувся форум на тему «**Побудова і розвиток можливостей навчальних технологій з фармакоекономіки та НТА у країнах Центральної та Східної Європи**». Модератор засідання, професор О.М. Заліська, керівник комітету з освіти Європейської мережі ISPOR CEENET, доповіла, що відповідно до стратегічної програми ISPOR «Vision-2020», освітня діяльність ISPOR має окремий напрям і що розвиток навчальних програм, коротких курсів, дистанційних методів освіти є перспективним і потребує координації. Підготовка спеціалістів з фармакоекономіки потребує спеціальних підходів у східноєвропейських країнах. Значну увагу ISPOR приділяє розвитку освітніх програм, зокрема дистанційних освітніх модулів, які вже перекладені на 5 мов, зокрема й на українську, і доступні на сайті ISPOR (<http://www.ispor.org/DLP/Index.aspx?DLPLang=Ukrainian>). Ці модулі вже успішно використовуються для дистанційної підготовки слухачів передаєстаційних циклів провізорів з фармакоекономіки на кафедрі організації і економіки фармації та технології ліків ФПДО. Професор О.М. Заліська, враховуючи результати проведеного нею систематичного огляду програм навчання з фармакоекономіки, показала, що цю дисципліну включено до програм навчання фармацевтів (провізорів) практично в усіх країнах Центральної та Східної Європи, а до програм підготовки лікарів – лише в Угорщині й Польщі; також її викладають як частину програми з клінічної фармакології (у Росії, Словаччині). Проте в умовах впровадження підходів до оцінки технологій охорони здоров'я студенти-лікарі повинні вивчати фармакоекономіку як окрему дисципліну, що має свою методологію, розвивається, а її результати впроваджуються у практику охорони здоров'я. Позитивним результатом є те, що студенти на економічних факультетах в Угорщині й Польщі уже вивчають фармакоекономіку.

Слід відзначити, що курси і навчальні

програми з фармакоекономіки вже включені до післядипломного етапу у країнах Центральної і Східної Європи. Найбільший досвід має Угорщина (фармакоекономіку магістри вивчають 120 год протягом 4 семестрів), також є такі програми у Польщі і Словаччині. Цікавим є досвід Македонії, де впроваджено спеціальні курси з тематики фармакоекономіки – аналіз впливу на бюджет (Budget Impact Analysis) для керівників, які приймають управлінські рішення.

Перше пленарне засідання 17-го Конгресу було присвячене глобальному питанню «**Створення стабільних систем охорони здоров'я у Європі**», на якому провідні фахівці – Річард Салівен (Richard Sullivan, MD, PhD), директор Інституту раку і громадського здоров'я (Лондон, Великобританія); Морін Руттен ван Молкен (Maureen Rutten van Molken, PhD, MSc), професор з економічної оцінки інноваційної охорони здоров'я для хронічних захворювань із Інституту оцінки медичних технологій в охороні здоров'я Університету Еразмуса Роттердамського (Роттердам, Нідерланди); Золтан Кало (Zoltan Kalo, MSc, MD, PhD), професор економіки охорони здоров'я, Департамент з політики охорони здоров'я, Університет ELTE, виконавчий директор інституту досліджень Syreon (Будапешт, Угорщина); Лівен Аннеманс (Lieven Annemans), професор економіки охорони здоров'я, Гентський університет (Бельгія) – у своїх доповідях представили докази того, що сучасна медична допомога базується на трьох принципах: якості, солідарності та стійкості, і при цьому необхідним є досягнення певного прийнятого показника ефективності витрат на медичні технології.

Особливий інтерес викликала доповідь професора з Угорщини Золтана Кало, який продемонстрував, що в країнах Східної Європи проблемним є підхід до ціноутворення на ліки, формування ціни на основі цінності препарата для охорони здоров'я (value based pricing). Ціна на препарат, що затверджується в країні з високим рівнем доходу на душу населення, не може бути оптимальною для інших країн з нижчим доходом. Тому визначення ціни на нові лікарські засоби в Європі потребує диференційованого ціноутворення у різних країнах. Професор З. Кало проілюстрував, що у країнах із низьким доходом витрачають більшу частку на лікарські засоби у структурі витрат на медичну допомогу, ніж у країнах із високим рівнем доходів, оскільки ціни на ліки є аналогічними світовим, проте зарплата лікарів, вартість госпіталізації є нижчою; незважаючи на велику потребу в медичній допомозі, пацієнти мають більш обмежений доступ до інноваційних ліків. Так, міжнародні організації – Європейська комісія, Міжнародний валютний фонд – чинять тиск на уряди країн Центральної Європи, щоб скоротити витрати на ліки. Використовуються такі заходи стримування росту цін на ліки:

- референтні ціни;
- міжнародні (зовнішні) ціни;
- ціноутворення, що базується на терапевтичній цінності препарату.

Доповідач проілюстрував доповідь даними про те, що серед 66 інноваційних препаратів у 7 країнах Європейського союзу з рівнем доходів менше 23 000 доларів на душу населення лише 30% таких ліків є доступними, тоді як у 15 країнах звищим показником доходів доступність інновацій становить 61%.

Другий пленарний день був присвячений питанню «**Більш ранній доступ до інноваційних препаратів – чи варто це того?**». Представляв цю тему чинний Президент ISPOR на 2014–2015 роки професор Едріан Тус (Adrian Towse), директор Центру медичної економіки (Оксфордський університет, Великобританія). Він навів позитивні приклади:

- використання методу «розподіл ризику» як домовленості між платниками охорони здоров'я та фармацевтичними компаніями, з використанням підходу до встановлення ціни на інноваційні препарати, що базується на цінності лікарського засобу для здоров'я;
- того, як працює економіка фармакогенетики для платників системи охорони здоров'я та фармацевтичної промисловості;
- того, які економічні проблеми впливають на інноваційні дослідження (Research and Development, R & D) та доступність інноваційних препаратів при лікуванні хвороб, поширеніх у країнах, що розвиваються.

Було також показано приклади вимірювання продуктивності в галузі охорони здоров'я та економічних наслідків медичної недбалості.

Третій день засідань пройшов під гаслом «**Докази в охороні здоров'я: чи зможемо ми наблизитися до реальних даних?**» Головою засідання був професор Фін Борлум Кристенсен (Finn Borlum Kristensen), директор Агентства з оцінки медичних технологій (Університет Південної Данії), виконавчий директор Європейської мережі Агенств НТА – EUnetHTA (Копенгаген, Данія). Було висвітлено сучасний стан «реальних світових» даних від багатьох установ з оцінки технологій охорони здоров'я та платників, а також від Європейської агенції з лікарських засобів для встановлення вимог до післяреєстраційних досліджень ліків. Окрему доповідь на тему «**Лікарські засоби, люди і переваги: дослідження в умовах реальної клінічної практики**» представила доктор медичних наук Гіларі Піннок (Hilary Pinnock), Науково-практичний центр дослідження астми, Центр дослідження здоров'я населення, Единбурзький університет, лікар загальної практики (Вітстебл, Великобританія). Вона окреслила спектр дизайну досліджень: від встановлення ефективності до звітності за даними щодо населення в цілому. Професор кафедри клінічної епідеміології Ларс Педерсен (Lars Pedersen, MSc, PhD), Орхуський університет (Данія), доповів про досвід використання Реєстрів пацієнтів



Північноєвропейських країн, зокрема даних про загальну чисельність населення Ірландії, Норвегії, Швеції, Фінляндії та Данії (25 млн). Для оптимізації надання медичної допомоги було створено національну базу для моніторингу рецептурних лікарських засобів, що відпускаються амбулаторним хворим в аптеках. У 2007 році лікарі вписали майже 17 млн рецептурних ліків. З квітня 1968 року проводяться поточні щоденні оновлення даних. Кожен пацієнт отримує персональний реєстраційний номер (civil personal registration number), відповідно до нього визначається вид відшкодування вартості (реімбурсації) на ліки. Інтеграція електронних баз даних охорони здоров'я в Європі для забезпечення широкомасштабного моніторингу безпеки лікарських засобів – це проект збору інформації про побічні реакції на медичні препарати (adverse drug reactions) в країнах Європейського союзу (ЄС-ADR). З доповіддю про стратегії математичної обробки для зменшення систематичної помилки і підвищення значущості результатів за даними реальної практики виступив професор медицини та епідеміології Себастіян Шнівайс (Sebastian Schneeweiss) з медичної школи м. Гарварда (Бостон, США). Він окреслив можливості застосування швидкого циклу аналітики без зниження достовірності, шляхи досягнення прогресу та підвищення достовірності, а також необхідні для такої стратегії навчальні тренінги.

Пізнавальним був також форум на тему «Переваги інноваційних лікарських засобів у країнах Центральної та Східної Європи», на якому виступили з доповідями Домінік Томек (Dominic Tomek, PhD, MSc), старший науковий співробітник Братиславського медичного університету (Словаччина); Любов Краснова, виконавчий директор Російського товариства фармацевтичних досліджень (Москва, Росія); Джоанна Ліс (Joanna Lis, PhD), президент Польського відділення ISPOR, Медичний університет Варшави (Польща); В'ячеслав Толубаєв, к.фарм.н., фахівець з клінічних досліджень, компанія «АстраЗенека» (Київ, Україна); Зоран Стерієв (Zoran Sterjev, PharmD, PhD), заступник декана фармацевтичного факультету, Університет Скоп'є, (Македонія). Доповідачі показали позитивні аспекти впровадження інноваційних ліків та їхні відмінності у кожній із країн.

Проблемно орієнтованими були навчальні форуми від консалтингових компаній щодо питань діяльності Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги (NICE), Великобританія. Було показано, що запропоновані NICE оцінки цінності медичних технологій на основі показників ефективності пов'язані з проблемними аспектами щодо соціальних цінностей, які охарактеризував Джозеф О'Махоні (Joseph O'Mahony), Альбертський університет (Едмонтон, Канада). Питання, чи розглядають агентства з НТА відмінності у результатах при зміні схем лікування, представив Джон Мурвот (John Maervoet) з консалтингової компанії Quintiles (Хуфдорп, Нідерланди).

Під час стендових сесій 10-12 листопада учасники з України професор О. Заліська, доцент О.Б. Блавацька, асистент Н.М. Максимович, асистент О.Б. Піняжко, студенти Х.-О. Горбачевська, О. Заліський (Львів), доцент М.В. Лелека, асистент Ю.С. Вадзюк, студентка Б. Вонс (Тернопіль), доцент І.Г. Мудрак, студентка Ю. Мудрак (Вінниця), О. Рубцова (Державний експертний центр МОЗ України) представили результати фармацевтичних досліджень, проведених за даними реальної практики при поширеніх захворюваннях в Україні.

На завершення 17-го конгресу був проведений круглий стіл, присвячений тенденціям впровадження НТА у європейських країнах та вироблення загальних методичних рекомендацій з оцінки медичних технологій. Президент Українського агентства з оцінки технологій охорони здоров'я, д.фарм.н. К.Л. Косяченко на запрошення Європейської мережі НТА розповів про перші кроки розвитку таких підходів в Україні та навчально-освітні програми для фахівців.

Цей конгрес був важливим для набуття нових знань, умінь, спілкування і дискусій з цікавими учасниками конгресу, оскільки членами ISPOR є провідні світові експерти з фармацевтичної та НТА і це одна з найавторитетніших професійних організацій в галузі медицини та фармації в світі. На нашу думку, досвід, стратегії і тенденції в країнах Європи слід активніше впроваджувати в розвиток фармацевтичних підходів та НТА в Україні як на законодавчому рівні, так і у практичній діяльності лікувальних закладів.

Столиця Нідерландів, Амстердам, має особливу магію краси міста з численними каналами, вітряками, доріжками, сотнями жителів, більшість з яких користується велосипедами. Незабутніми є спогади про музей Вінсента ван Гога, його безсмертні полотна і тепло-сонячну золоту осінь в Європі.

Клініко-фармакологічні властивості статинів

Л.І. Казак¹, д.мед.н., професор,

А.М. Дорошенко¹, асистент,

В.Ю. Дяченко¹, к.мед.н., доцент,

М.І. Загородний¹, к.мед.н., доцент,

Н.Д. Реплянчук², лікар-офтальмолог вищої категорії,

¹ кафедра фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ,

² Вузлова лікарня № 1 станції «Дарниця» Південно-Західної залізниці, м. Київ

Серцево-судинні захворювання атеросклеротичного генезу є основною причиною передчасної смерті людей в усьому світі [4, 23]. За результатами аналізу, проведеної Американською кардіологічною асоціацією в 2011 році, встановлено, що найважливішим фактором ризику серцево-судинних захворювань є холестерин (ХС) ліпопротеїдів низької щільноти (ЛПНЩ) [37]. Відомо, що дисліпідемія супроводжується потовщенням інтими сонніх артерій і кальцифікацією у коронарних судинах. Таким чином, підвищення рівня ліпідів у плазмі крові можна розглядати як стабільний предиктор атеросклерозу [32]. Одночасне підвищення систолічного артеріального тиску (АТ) та рівня загального ХС збільшує кількість летальних випадків від коронарних захворювань [41].

Оксиснені молекули ХС ЛПНЩ пригнічують активацію ендотеліальної НО-сінтази, що призводить до зменшення продукції НО, погіршує реактивність судинної стінки та підвищує її жорсткість. Гіперхолестеринемія стимулює вивільнення реніну та підвищення рівня тканинного ендотеліну. Порушення в судинній стінці при артеріальній гіпертензії (АГ) сприяють проникненню молекул ЛПНЩ усередину стінки судини та їх відкладанню [6, 7, 32, 37].

Гіполіпідемічні засоби, крім впливу на рівень ліпідів, мають плейотропні ефекти [17, 31]. Відповідно до рекомендацій American College of Physicians (ACP) [34], статини необхідно призначати всім хворим із АГ високого кардіоваскулярного ризику.

Згідно з результатами багатьох клінічних досліджень, статини ефективно запобігають серцево-судинним подіям і знижують рівень смертності від серцево-судинних захворювань. Головний редактор Американського журналу кардіології (American Journal of Cardiology) W. Roberts порівнює роль статинів для терапії атеросклерозу з появою пеніциліну в лікуванні інфекційних хвороб. Таке порівняння статинів із пеніциліном відображає своєрідний переворот в кардіології, який відбувся в кінці ХХ століття завдяки впровадженню статинів як гіполіпідемічних засобів.

Інтенсивність терапії статинами залежить від віку пацієнтів, вихідної величини кардіоваскулярного ризику і тяжкості дисліпідемії [19]. З практичної точки

зору необхідно виокремити групи пацієнтів високо-, середньо- і низькоінтенсивної стратегії лікування статинами [1].

Високоінтенсивну терапію статинами слід проводити негайно і протягом тривалого часу хворим віком до 75 років із кардіоваскулярними захворюваннями за відсутності протипоказань [42]. Підґрунтям профілактики й лікування серцево-судинних захворювань є вплив на глобальний серцево-судинний ризик шляхом корекції факторів ризику – АГ і дисліпідемії [16]. Цей підхід підтримують рекомендації чинних кардіологічних керівництв [45].

Єдиним правильним терапевтичним підходом є застосування комбінованої антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії [18]. На підставі аналізу всіх доступних рандомізованих досліджень 2004–2011 років показано, що інтенсивна терапія із застосуванням статинів може впливати на розвиток атеросклерозу і, відповідно, зменшувати кількість кардіоваскулярних подій в осіб із дисліпідемією та цукровим діабетом (ЦД). Зниження рівня ХС ЛПНЩ є основним у лікуванні ЦД 2 типу, а статини – препаратами вибору для корекції діабетичної дисліпідемії та профілактики серцево-судинних захворювань у пацієнтів із ЦД [13].

За даними досліджень M. Tanaka et al. (2011), терапія аторвастатином у пацієнтів із ЦД і хронічними захворюваннями нирок привела до зменшення ризику основних серцево-судинних подій зі скороченням ризику інсульту на 61% [44]. Сприятливий вплив аторвастатину на серцево-судинні ускладнення було зареєстровано навіть у діалізних пацієнтів із ЦД і хронічною хворобою нирок [26]. Як додатковий корисний ефект аторвастатину в пацієнтів із ЦД відзначається його вплив на функцію ендотелію та рівень окиснюваного стресу [11, 43]. У дослідженні CARDS (The Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) терапія аторвастатином (10 мг) у пацієнтів із ЦД 2 типу сприяла високодостовірному зниженню частоти смерті від ішемічної хвороби серця, нефатального інфаркту міокарда, інсульту [10].

У мета-аналізі, який охоплював дані 5 досліджень за участью 32 752 пацієнтів без ЦД на початку терапії, підтверджено, що статини мають дозозалежну діабе-

тогенну дію. При цьому терапія статинами у високих дозах зумовлює вищий на 12% ризик цукрового діабету (ЦД), ніж застосування цих лікарських засобів у помірних дозах. Однак встановлено, що на кожного пацієнта, у якого розвивався ЦД, припадало приблизно 3 пацієнти, у яких на фоні високодозової терапії статинами знижувався ризик серцево-судинних подій [33].

Установлено, що учасники клінічного випробування JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), у яких виявлено 1 чи 2 великих фактори ризику діабету, мали вищий ризик розвитку ЦД на фоні терапії статинами, ніж ті, хто не мав жодного великого фактору ризику [36]. Проте незважаючи на це, автори повідомляють, що переваги від терапії статинами перевищують загрозу розвитку ЦД навіть у пацієнтів із високим ризиком виникнення цього захворювання.

Цікавими є дані про відмінності різних статинів щодо ризику розвитку ЦД. Різні типи та дозові режими статинів демонструють різний потенціал у підвищенні частоти розвитку ЦД [15, 29]. Так, за даними мета-аналізу, який включав 17 рандомізованих контролюваних досліджень, серед різних статинів правастатин в дозі 40 мг на добу асоціюється із найнижчим (у порівнянні з плацебо) ризиком розвитку ЦД. І навпаки, розувастатин у добовій дозі 20 мг пов'язаний із великим зростанням ризику ЦД (у порівнянні з плацебо). Проміжний вплив на частоту виникнення ЦД (у порівнянні з плацебо) відзначений для аторвастатину в дозі 80 мг на добу. Отже, встановлено, що розувастатин (20 мг/добу), аторвастатин (80 мг/добу) і правастатин (40 мг/добу) підвищують ризик розвитку нових випадків ЦД на 25, 15 і 7% відповідно [29].

Є гіпотеза, що ліпофільні статини (аторвастатин, симвастатин, ловастатин, флувастиatin і пітавастатин) можуть бути більш діабетогенними через те, що вони легше проникають крізь цитоплазматичні мембрани таких позапечінкових клітин, як β -клітини острівців підшлункової залози, адipoцити, волокна скелетних м'язів. При цьому гідрофільні статини (наприклад, правастатин) є більш тропними до гепатоцитів і мають меншу схильність до проникнення у β -клітини підшлункової залози чи адipoцити [39]. Ця гіпотеза знаходить підтвердження у мета-аналізі, в якому правастатин поліпшував чутливість до інсуліну, тоді як симвастатин погіршував цей показник [15]. Однак у іншому мета-аналізі не вдалося виявити жодних відмінностей між ліпофільними і гідрофільними статинами [38].

Таким чином, **дані стосовно дозозалежного діабетогенного впливу статинів є суперечливими**. Тоді як одні засоби з цієї фармакологічної групи (наприклад, аторвастатин, правастатин, розувастатин і симвастатин) демонструють побічні ефекти щодо контролю глікемії, інші (наприклад, пітавастатин) є нейтральними чи мають сприятливий вплив. Проте на сьогодні є необхідність у проведенні ґрунтовних досліджень для підтвердження цих даних та для розуміння їх клінічних наслідків. При цьому загальний сприятливий вплив на серцево-судинні ризики робить доцільним застосування статинів у пацієнтів із дисліпідеміями незалежно від ризику розвитку ЦД 2 типу [3, 35].

Вищі дози статинів асоційовані з більшою частотою зростання активності трансаміназ і креатиніназ у крові пацієнтів, а також із припиненням терапії внаслідок появи побічних ефектів. Серед усіх застосовуваних на сьогодні статинів симвастатин і правастатин є найбільш безпечними і мають найкращу переносимість [28].

Антиоксидантна і протизапальна активність статинів дали змогу передбачити доцільність їх використання з метою корекції активності NO-синтази при кардіоваскулярній патології [5]. У лабораторних дослідженнях на щурах зі спонтанною АГ показано, що терапія розувастатином зменшує рівень маркерів запалення і активності вільнорадикального окиснення як у плазмі крові, так і в судинній стінці, а також підвищує продукцію NO [14, 40].

Незважаючи на чинні рекомендації, в клінічній практиці лише незначна частина пацієнтів із дисліпідемією і АГ отримують адекватне лікування [24]. Причинами виникнення такої ситуації є, зокрема, низька прихильність хворих до призначеної терапії, висока вартість препаратів, а також ризик розвитку побічних реакцій [16]. Поліпшити прихильність хворих до терапії можна завдяки застосуванню *фіксованих комбінацій* (ФК) лікарських засобів, об'єднаних у складі однієї таблетки [12]. Прикладом ФК антигіпертензивних і гіполіпідемічних засобів є амлодипін/аторвастатин [2]. Відсутність у амлодипіну і аторвастатину властивостей, що зумовлюють небажані взаємодії, і залежності від їди, а також тривалі періоди напіввиведення цих засобів роблять можливим прийом ФК один раз на добу незалежно від прийому їжі. У дослідженнях J.M. Neutel (2009) показано, що при комбінованому застосуванні цих препаратів у хворих з АГ і дисліпідемією досягається цільовий рівень АТ і ХС ЛПНІЩ, зменшується 10-річний серцево-судинний ризик, а також можливе досягнення семирічного корисного ефекту завдяки впливу на ендотеліальну функцію (шляхом збільшення продукції оксиду азоту), маркери запалення, розмір і будову атеросклеротичної бляшки, еластичність судин [27, 30].

J.H. Kim et al. (2012, 2013) в своїх дослідженнях показали, що ФК амлодипін/аторвастатин характеризується доведеною ефективністю, доброю переносимістю і здатністю підвищувати прихильність хворих до лікування [21, 22]. У дослідженні E. Kekes (2014) застосування ФК аторвастатин/амлодипін дало змогу досягти у хворих із високим кардіоваскулярним ризиком цільового рівня ХС ЛПНІЩ, тригліциридів, а також АТ, незалежно від статі, віку і схильності до тютюнокуріння [20]. Автор рекомендує застосовувати ФК аторвастатин/амлодипін, який притаманні високі рівні безпеки та ефективності, для лікування пацієнтів із АГ і дисліпідемією, що мають високий кардіоваскулярний ризик. Первінною кінцевою точкою в лікуванні є зниження вихідної концентрації ХС ЛПНІЩ на 50%. Безпечность застосування статинів є найбільш важливою складовою досягнення успіху в програмах первинної і вторинної профілактики кардіоваскулярних захворювань [25].

В українських рекомендаціях із лікування серцевої недостатності (2011) наголошується, що статини

слід призначати пацієнтам із серцевою недостатністю за наявності в них гіперхолестеринемії. Стабілізація статинами атеросклеротичної бляшки, зменшення запалення зумовлюють зниження ризику фібріляції шлуночків і раптової смерті. Водночас статини пригнічують нейтралізацію прозапальних цитокінів та ендотоксинів; здатні збільшувати оксидативний стрес та мітохондріальну дисфункцію, що погіршує перебіг серцевої недостатності. Тому використання статинів при серцевій недостатності потребує подальшого вивчення [8].

Плейотропними ефектами статинів є: нормалізація функції ендотелію, блокада проліферації клітин непомісуваних м'язів, вплив на стабілізацію атеросклеротичних бляшок. Внаслідок застосування аторвастатину і симвастатину в дозі 10-20 мг на добу досягнення цільового рівня ХСЛПНЩ спостерігалося майже у 50% хворих на ішемічну хворобу серця при лікуванні протягом 1 року. При цьому ефект аторвастатину розвивався швидше; у пацієнтів, які приймали цей лікарський засіб, значно рідше розвивався інфаркт міокарда [9].

Таким чином, статини мають внутрішньогрупові відмінності. Так, розувастатин і аторвастатин, окрім гіполіпідемічної дії, чинять плейотропні ефекти, в основі яких лежить антиоксидантна і противапальна активність цих засобів. З другого боку, хоча статини мають високу фармакотерапевтичну ефективність щодо впливу на прогноз хворих із атеросклерозом, питання їхньої безпечності досі потребує уваги науковців і клініцистів. Тому при виборі препарату з групи статинів лікар повинен враховувати такі показники, як ефективність, безпечності і вартість терапії.

Література

1. Березин А.Е. Гиполіпідеміческая терапия в стратегии первичной и вторичной профилактики атеротромботических кардиоваскулярных событий // Укр. мед. часопис. – 2013. – Т. 98, № 6. – С. 79-83.
2. Генин Н. Терапия больных с артериальной гипертензией и дислипидемией: место комбинации амлодипина/аторвастатин // Medicine review. – 2014. – № 2 (30). – С. 52-58.
3. Горин Н. Борьба с дислипидемией как приоритетное направление терапии сахарного диабета 2 типа: в фокусе статини // Medicine Review. – 2013. – Т. 27, № 4. – С. 54-58.
4. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості. Аналітично-статистичний посібник / Під ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнажко. – К.: СПД ФО «Коломіцін В.Ю.», 2012. – 211 с.
5. Жаринова В.Ю. Современные возможности оптимизации эндотелиопротекторной терапии у больных ХСН (фокус на eNOS) // Серцева недостатність. – 2013. – № 3. – С. 46-53.
6. Загородний М.І., Свінціцький А.С., Казак Л.І. та ін. β-адреноблокатори: клініко-фармакологічна та фармакотерапевтична ефективність // Рац. фармакотерапія. – 2012. – № 2. – С. 52-55.
7. Казак Л.І., Чекман І.С., Реплянчук Н.Д. Антагоністи кальцію у фармакотерапії артеріальної гіпертензії // Рац. фармакотерапія. – 2011. – № 2. – С. 56-58.
8. Панчинин Ю.М., Комаріца О.Й. Статини і серцева недостатність // Практикуючий лікар. – 2013. – № 3 (дод.). – С. 36-37.
9. Сиренко Ю. Еликсир життя // Участковий врач. – 2013. – № 5. – С. 14-16.
10. Шумаков В.А. Аторвастатин – прогрес в кардіології // Участковий врач. – 2014. – № 1. – С. 4-7.
11. Adel A., Abdel-Salam Z., Nammas W. Low-dose statin therapy improves endothelial function in type 2 diabetic patients with normal serum total cholesterol: a randomized placebo-controlled study // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). – 2010. – Vol. 12, № 10. – P. 820-825.
12. Agarwal S., Tang S.S., Rosenberg N. et. al. Does synchronizing initiation of therapy affect adherence to concomitant use of antihypertensive and lipid-lowering therapy? // Am. J. Ther. – 2009. – Vol. 16, № 2. – P. 119-126.
13. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2013 // Diabetes Care. – 2013. – Vol. 36, Suppl. 1. – P. S11-S66.
14. Antoniades C., Bakogiannis C., Leeson P. et al. Rapid, direct effects of statin treatment on arterial redox state and nitric oxide bioavailability in human atherosclerosis via tetrahydrobiopterin-mediated endothelial nitric oxide synthase coupling // Circulation. – 2011. – Vol. 124, № 3. – P. 335-345.
15. Baker W.L., Talati R., White C.M., Coleman C.I. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2010. – Vol. 87, № 1. – P. 98-107.
16. Curran M.P. Amlodipine/Atorvastatin: a review of its use in the treatment of hypertension and dyslipidaemia and the prevention of cardiovascular disease // Drugs. – 2010. – Vol. 70, № 2. – P. 191-213.
17. Davidson M.H., Ballantyne C.M., Jacobson T.A. et al. Clinical utility of inflammatory markers and advanced lipoprotein testing: advice from an expert panel of lipid specialists // J. Clin. Lipidol. – 2011. – Vol. 5, № 5. – P. 338-367.
18. Ito M.K. Dyslipidemia: management using optimal lipid-lowering therapy // Ann. Pharmacother. – 2012. – Vol. 46, № 10. – P. 1368-1381.
19. Jaques H. NICE guideline on lipid modification // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34, № 7. – P. 481-482.
20. Kekes E. Успіхи лікування хворих на артеріальну гіпертензію та дисліпідемію фіксованою комбінацією аторвастатин/амлодіпін // Укр. мед. часопис. – 2014. – Т. 100, № 2. – С. 123-128.
21. Kim J.H., Zamorano J., Erdine S. et al. Proactive cardiovascular risk management versus usual care in patients with and without diabetes mellitus: CRUCIAL trial subanalysis // Postgrad. Med. – 2012. – Vol. 124, № 4. – P. 41-53.
22. Kim J.H., Zamorano J., Erdine S. et al. Reduction in cardiovascular risk using proactive multifactorial intervention versus usual care in younger (< 65 years) and older (\geq 65 years) patients in the CRUCIAL trial // Curr. Med. Res. Opin. – 2013. – Vol. 29, № 5. – P. 453-463.
23. Levi F., Chatenoud L., Bertuccio P. et al. Mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world: an update // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. – 2009. – Vol. 16, № 3. – P. 333-350.
24. MacDonald T.M., Morant S.V. Prevalence and treatment of isolated and concurrent hypertension and hypercholesterolemia in the United Kingdom // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2008. – Vol. 65, № 5. – P. 775-786.
25. Makihara N., Kamouchi M., Hata J. et al.; Fukuoka Stroke Registry Investigators. Statins and the risks of stroke recurrence and death after ischemic stroke: the Fukuoka Stroke Registry // Atherosclerosis. – 2013. – Vol. 231, № 2. – P. 211-215.
26. Marz W., Genser B., Drechsler C. et al.; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2011. – Vol. 6, № 6. – P. 1316-1325.
27. Mason R.P., Kubant R., Heeba G. et al. Synergistic effect of amlodipine and atorvastatin in reversing LDL-induced endothelial dysfunction. Pharm. Res. – 2008. – Vol. 25, № 8. – P. 1798-1806.
28. Naci H., Brugts J., Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246955 participants from 135 randomized, controlled trials // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. – 2013. – Vol. 6, № 4. – P. 390-399.
29. Navarese E.P., Buffon A., Andreotti F. et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus // Am. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 111, № 8. – P. 1123-1130.
30. Neutel J.M., Bestermann W.H., Dyess E.M. et al. The use of a single-pill calcium channel blocker/statin combination in the management of hypertension and dyslipidemia: a randomized, placebo-controlled, multicenter study // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). – 2009. – Vol. 11, № 1. – P. 22-30.
31. Ottos J.D., Mora S., Shalavurova I. et al. Clinical implications of discordance between low-density lipoprotein cholesterol and particle number // J. Clin. Lipidol. – 2011. – Vol. 5, № 2. – P. 105-113.
32. Paramsothy P., Katz R., Owens D.S. et al. Age-modification of lipoprotein, lipid, and lipoprotein ratio-associated risk for coronary artery calcium (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]) // Am. J. Cardiol. – 2010. – Vol. 105, № 3. – P. 352-358.
33. Preiss D., Seshasai S.R., Welsh P. et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis // JAMA. – 2011. – Vol. 305, № 24. – P. 2556-2564.
34. Qaseem A., Fihn S.D., Dallas P. et al.; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of stable ischemic heart disease: summary of a clinical practice guideline from the American College of Physicians/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American Association for Thoracic Surgery/Preventive Cardiovascular Nurses Association/Society of Thoracic Surgeons // Ann. Intern. Med. – 2012. – Vol. 157, № 10. – P. 735-743.
35. Ray K. Statin diabetogenicity: guidance for clinicians // Cardiovasc Diabetol. – 2013. – Vol. 12, Suppl 1. – P. S3.
36. Ridker P.M., Pradhan A., MacFadyen J.G. et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention // Lancet. – 2012. – Vol. 380, № 9841. – P. 565-571.
37. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2011 update: a report from the American Heart Association // Circulation. – 2011. – Vol. 123, № 4. – P. e18-e209.
38. Sattar N., Preiss D., Murray H.M. et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials // Lancet. – 2010. – Vol. 375, № 9716. – P. 735-742.
39. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update // Fundam. Clin. Pharmacol. – 2005. – Vol. 19, № 1. – P. 117-125.
40. Sicard P., Delemasure S., Korandji C. et al. Anti-hypertensive effects of Rosuvastatin are associated with decreased inflammation and oxidative stress markers in hypertensive rats // Free Radic. Res. – 2008. – Vol. 42, № 3. – P. 226-236.
41. Stamler J., Neaton J.D. The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) – importance then and now // JAMA. – 2008. – Vol. 300, № 11. – P. 1343-1345.
42. Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H. et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 63, № 25 Pt B. – P. 2889-2934.
43. Su Y., Xu Y., Sun Y.M. et al. Comparison of the effects of simvastatin versus atorvastatin on oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2010. – Vol. 55, № 1. – P. 21-25.
44. Tanaka M. Beneficial effect of atorvastatin on renal function in patients with type 2 diabetes // J. Int. Med. Res. – 2011. – Vol. 39, № 4. – P. 1504-1512.
45. Weber M.A., Schiffrin E.L., White W.B. et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension // J. Hypertens. – 2014. – Vol. 32, № 1. – P. 3-15.

Декслансопразол – ингибитор протонной помпы в форме модифицированного высвобождения (MR)

T. Hershcovici¹, L.K. Jha², R. Fass^{1,2},

¹Группа по клиническим исследованиям нейроэнтерических заболеваний медицинского центра Общества ветеранов и ²Научный центр здравоохранения, Аризонский университет, Тусон, Аризона, США

Статья впервые опубликована в Annals of Medicine, 2011; 43: 366-37, DOI: 10.3109/07853890.2011.554429

Гастроэзофагальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является наиболее распространенным амбулаторным гастроэнтерологическим диагнозом в США, с частотой от 10 до 20% и с ежегодной заболеваемостью от 0,38 до 0,45% [1]. В США связанные с ГЭРБ симптомы еженедельно отмечаются у 20% взрослого населения [2] и ежедневно – у 7% [3]. Эрозивным эзофагитом страдают до 30% от общего числа больных ГЭРБ, в то время как неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ) может поражать до 70% этих пациентов [4]. ГЭРБ снижает качество жизни, обусловленное состоянием здоровья, и представляет значительное экономическое бремя для системы здравоохранения [5].

В основе терапии ГЭРБ лежит снижение кислотности желудочного сока. Разработка препаратов – ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые уменьшают секрецию соляной кислоты в желудке посредством блокирования активной H^+/K^+ -АТФазы (протонной помпы), стала революционным достижением в лечении ГЭРБ. В целом ИПП представляют собой безопасный класс лекарственных средств, которые обеспечивают облегчение симптоматики и достижение заживления слизистой оболочки пищевода у большинства пациентов с эрозивным эзофагитом. Кроме того, было показано, что ИПП улучшают качество жизни пациентов с ГЭРБ [6, 7].

Несмотря на успех, достигнутый в лечении ГЭРБ и связанных с ГЭРБ осложнений с помощью ИПП, все еще остаются нерешенные задачи и значительные проблемы. Так, примерно у 10-15% взрослых пациентов с эрозивным эзофагитом не удается достичь полного заживления через 8 недель лечения. В этой подгруппе пациентов обычно отмечается заболевание средней тяжести или тяжелое (степени С и D по Лос-Анджеlesской классификации), и она составляет примерно 25-30% от общего числа пациентов с эро-

зивным эзофагитом [8]. Кроме того, даже на фоне продолжения приема первоначальной дозы, при которой было достигнуто заживление, у 15-23% взрослых пациентов с заболеванием степени А и В и у 24-41% пациентов с заболеванием степени С и D по Лос-Анджеlesской классификации отмечается рецидивирование в течение 6 месяцев. Помимо этого, до 40% взрослых пациентов с НЭРБ продолжают испытывать симптомы заболевания, принимая стандартную дозу препарата ИПП (один раз в сутки) [9]. В целом, клинический опыт лечения внепищеводных проявлений ГЭРБ с помощью ИПП оказался весьма разочаровывающим [10].

Другие неудовлетворенные на сегодняшний день потребности включают в себя:

- более быстрый и более эффективный контроль изжоги после приема пищи;
- улучшение борьбы с изжогой во время сна как у пациентов с эрозивным эзофагитом, так и у пациентов с НЭРБ;
- улучшение контроля кислотности у пациентов с пищеводом Барретта;
- гибкую схему лечения с помощью ИПП.

Декслансопразол в лекарственной форме двухфазного высвобождения (MR) был разработан с целью увеличения длительности поддержания эффективных концентраций в плазме крови в надежде обеспечить улучшение контроля симптоматики и заживления слизистой оболочки пищевода при приеме один раз в сутки. Это лекарственное средство было одобрено Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) 30 января 2009 года для приема один раз в сутки с целью лечения изжоги, ассоциированной с симптоматической (неэрозивной) ГЭРБ, лечения острого эрозивного эзофагита и поддерживающей терапии эрозивного эзофагита.

Ключевые тезисы

- Декслансопразол представляет собой R-энантиомер лансопразола и, в отличие от используемых в настоящее время ингибиторов протонной помпы, представлен в виде лекарственной формы с двухфазным высвобождением.
- Сравнительные исследования продемонстрировали более высокую эффективность по сравнению с лансопразолом в заживлении эрозивного эзофагита и по сравнению с плацебо – в устранении симптоматики у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью.
- Терапевтический потенциал декслансопразола в борьбе с нерешенными на сегодняшний день задачами в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни еще предстоит уточнить.

Освещение проблемы

Ингибиторы протонной помпы необратимо ингибируют фермент H^+/K^+ -АТФазу (протонную помпу), катализирующую конечный этап механизма кислотообразования в париетальных клетках желудка [11]. Чтобы ИПП действовали с высокой эффективностью, их концентрация должна быть высокой в период активации протонной помпы [12, 13].

Не все протонные помпы активны в одно и то же время, и примерно 25% из них обновляются ежедневно [12, 13]. Поскольку максимальная концентрация ИПП в плазме крови (C_{max}) достигается в течение 2 часов после перорального приема препарата и время нахождения препарата в организме ограничено в связи с его метаболизмом в печени, способность ИПП ингибировать протонные помпы при приеме один раз в сутки прогрессирующее снижается со временем. Таким образом, при приеме один раз в сутки системная экспозиция ИПП постепенно уменьшается, вплоть до полного отсутствия циркулирующего ИПП в плазме крови в последние часы 24-часового интервала между приемами доз. Это может приводить к возобновлению секреции соляной кислоты в желудке неингибионными, восстановленными или новыми протонными помпами [14]. Следовательно, при приеме один раз в сутки ИПП в стандартной дозе не обеспечивает полного контроля секреции соляной кислоты в желудке в течение 24-часового периода [13, 15].

В целом же, различия в фармакокинетике и пероральной биодоступности ИПП не обусловили значительных различий в их антисекреторных эффектах при фармакодинамических исследованиях [16]. Следовательно, можно добиться дополнительного улучшения ингибирования кислотности путем увеличения времени нахождения ИПП в системном кровотоке, что будет приводить к гораздо более длительному подавлению продукции кислоты [17]. Тем не менее, полное угнетение секреции соляной кислоты в течение 24 часов, скорее всего, является недостижимой и нежелательной целью.

Декслансопразол является R-энантиомером лансопразола, который составляет более 80% циркулирующего препарата после перорального приема лансопразола [18]. Этот препарат имеет более короткое время клиренса и в 5 раз более высокие уровни системной

экспозиции по сравнению с S-энантиомером лансопразола [19].

Декслансопразол MR (Дексилант, TAK-390 MR, Takeda Global Research & Development Center, Inc., Deerfield, IL, USA) является препаратом декслансопразола в лекарственной форме модифицированного высвобождения с использованием инновационной системы двухфазного высвобождения доставки действующего вещества в организм. Эта технология использует смесь двух типов гранул с различными pH-зависимыми профилями растворения в одной капсуле. Гранулы одного типа предназначены для высвобождения 25% дозы декслансопразола немедленно после их поступления в проксимальный отдел двенадцатиперстной кишки (при pH 5,5), в то время как гранулы второго типа обеспечивают высвобождение остальных 75% дозы в более низлежащих дистальных отделах тонкого кишечника (при pH 6,8). В результате после приема декслансопразола MR наблюдается два пика повышения его концентрации в плазме крови, в отличие от единственного пика при применении традиционных ИПП замедленного высвобождения (рис. 1) (декслансопразол MR в дозе 90 мг не зарегистрирован к медицинскому применению в Украине – прим. ред.). Вследствие этого время экспозиции декслансопразола MR в плазме крови после перорального приема значительно увеличивается, что потенциально обеспечивает ингибирование новых активированных протонных помп и продление первоначального эффекта ИПП.

В целом декслансопразол MR характеризуется улучшенным фармакодинамическим профилем по сравнению с лансопразолом, препаратом с традиционным однократным высвобождением действующего вещества [20, 21].

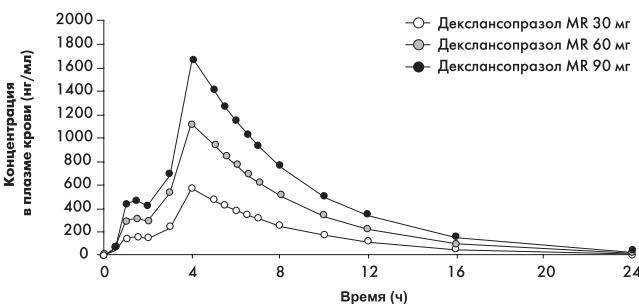


Рисунок 1. Средние показатели зависимости концентрации от времени после приема различных доз декслансопразола MR [18]

Фармакокинетика

В двух рандомизированных открытых перекрестных исследованиях I фазы авторы оценивали фармакокинетику и фармакодинамику декслансопразола MR в четырех различных дозах (30, 60, 90 и 120 мг) в сравнении с лансопразолом (15 и 30 мг) [20]. Сорок пациентов получали препарат в каждой из доз в течение 5 последовательных дней в случайном порядке периодов лечения различными дозами. Первый пик кривой, отражающей зависимость концентрации декслансопразола MR в плазме крови от времени, отмечался примерно через

1-2 часа после перорального приема препарата, как и после перорального приема традиционного препарата лансопразола в капсулах замедленного высвобождения. Однако примерно через 4-5 часов после перорального приема препарата регистрировался второй пик, удлиняющий профиль «концентрация в плазме крови / время» (см. **рис. 1**). При всех дозах дексланспразола MR достигались более высокие значения площади под кривой (AUC) без эквивалентного увеличения C_{max} по сравнению с лансопразолом.

Было продемонстрировано, что дексланспразолу MR (после перорального приема 30-120 мг один раз в сутки в течение 5 дней) присущее более длительное среднее время удержания в организме, чем лансопразолу (5,5-6,4 и 2,8-3,0 часа соответственно). Это обусловлено преимущественно удлинением среднего времени абсорбции благодаря применению лекарственной формы «двухфазного высвобождения» [20]. Однако не было получено никаких данных в пользу значимой системной кумуляции препарата после его применения один раз в сутки [22]. В последующих исследованиях было подтверждено, что фармакокинетический профиль дексланспразола MR, определенный у здоровых лиц, аналогичен таковому у пациентов с ГЭРБ [23].

Фармакодинамика

На фоне применения дексланспразола MR (60, 90 и 120 мг) достигались достоверно более высокие по сравнению с лансопразолом 30 мг среднесуточные значения внутрижелудочного pH и процентные доли времени, в течение которого уровни внутрижелудочного pH были > 4 [22]. По сравнению с терапией лансопразолом в стандартной дозе средние уровни внутрижелудочного pH возросли более чем на 0,5, а процентные доли времени, в течение которого уровни внутрижелудочного pH были > 4 , увеличились более чем на 10% в течение интервала с 16 по 24 часа при всех изучавшихся схемах лечения [24].

По результатам ретроспективного (*post hoc*) анализа и моделирования, выполненного на основе данных трех открытых исследований I фазы, авторы определили, что концентрация дексланспразола MR в плазме крови 125 нг/мл соответствует наиболее продолжительному времени в сутки, в течение которого значения внутрижелудочного pH были > 4 [25]. После ежедневного применения дексланспразола MR в дозе 60-120 мг/сутки в течение 5 дней его концентрация в плазме крови поддерживалась на уровне, превышающем указанное пороговое значение, в течение периода в 2-3 раза продолжительнее, чем после применения

лансопразола 30 мг. Таким образом, дексланспразол MR при применении в диапазоне доз, которые использовались в этих исследованиях, улучшал профиль «концентрация/время» и обеспечивал более продолжительное угнетение кислотности желудочного сока по сравнению с лансопразолом 30 мг/сутки.

Влияние употребления пищи

и времени приема препарата

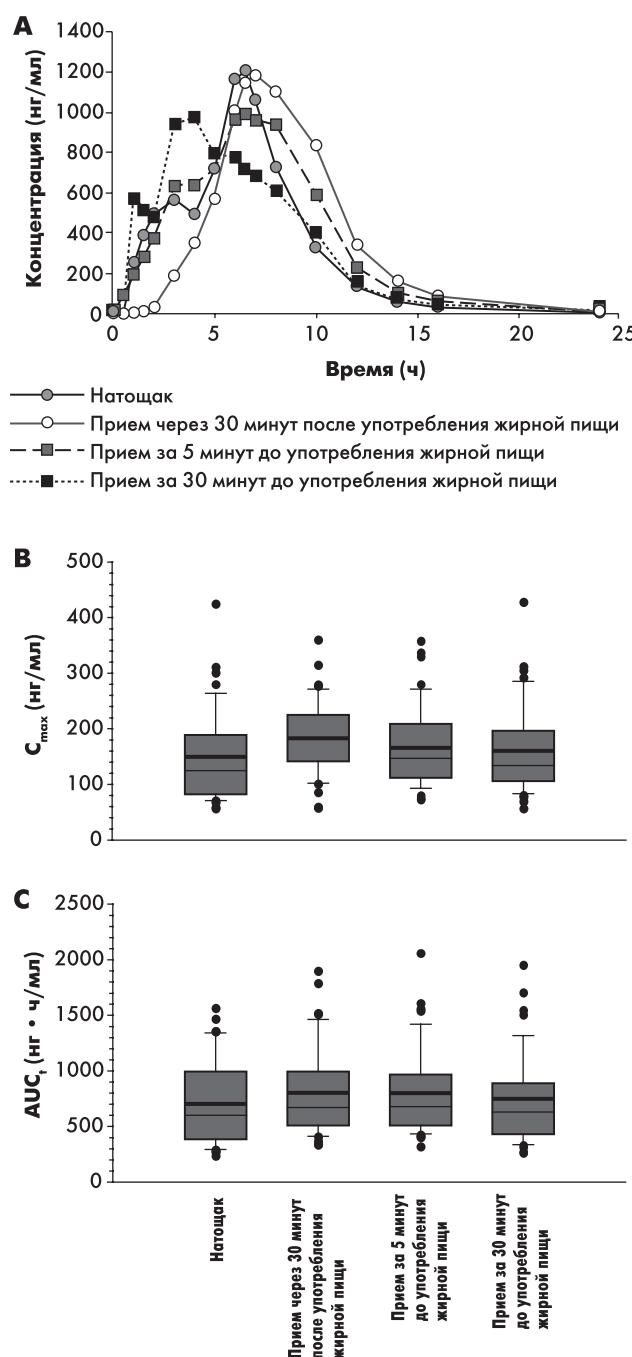
Влияние времени приема препарата относительно времени употребления пищи на фармакокинетику и фармакодинамику дексланспразола MR оценивались после однократного приема дозы 90 мг [26]. На **рисунке 2** представлены средний профиль «концентрация в плазме крови / время», C_{max} и AUC после приема дексланспразола MR натощак и в различное время до или после употребления пищи. Показатели C_{max} и AUC были выше (на 12-31% и 9-21% соответственно) при приеме дексланспразола MR после еды (через 30 минут после завтрака с высоким содержанием жира) по сравнению с приемом натощак (за 5 или 30 минут до завтрака с высоким содержанием жира). Этим препарат отличается от обычных ИПП с замедленным высвобождением действующего вещества, после перорального приема которых на полный желудок ожидается снижение C_{max} и AUC.

Не было отмечено статистически значимых различий по среднесуточным уровням внутрижелудочного pH при приеме препарата после употребления пищи или натощак (**таблица**). Хотя механизм, лежащий в основе увеличения биодоступности дексланспразола при приеме после употребления пищи, еще предстоит уточнить, данное исследование обеспечивает убедительные обоснования для приема препарата вне зависимости от приема пищи. Это выгодно отличает его от традиционных ИПП замедленного высвобождения, которые, по существующим в настоящее время рекомендациям, следует принимать до, но не во время употребления пищи, поскольку прием во время еды значительно снижает их абсорбцию.

Относительный эффект приема дексланспразола MR 60 мг в различное время дня оценивался у 44 здоровых лиц в одном рандомизированном открытом перекрестном исследовании [27]. Оценка для других доз дексланспразола MR не выполнялась. Препарат назначался ежедневно в течение 5 дней с приемом в четыре различные временные точки дня (перед завтраком, перед обедом, перед ужином и перед поздним ужином). По сравнению с применением дексланспразола MR перед завтраком абсорбция препарата после применения перед остальными приемами пищи

Таблица. Средние уровни внутрижелудочного pH в течение всего 24-часового периода времени после приема дексланспразола MR по сравнению с плацебо [26]

	Анализ	Время приема препарата относительно завтрака			
		Натощак	Через 30 минут после	За 5 минут до	За 30 минут до
Средне уровни внутрижелудочного pH	День 1 (плацебо)	2,28	2,27	2,19	2,14
	День 3 (дексланспразол MR)	4,46	4,25	4,43	4,53
	День 3 минус день 1	2,18	1,97	2,24	2,13



Примечания: C_{\max} – максимальная концентрация декслансопразола в плазме крови, $\text{ng}/\text{мл}$; AUC_t – площадь под кривой зависимости плазменной концентрации от времени (от нуля до последней измеряемой концентрации, $\text{ng} \cdot \text{ч}/\text{мл}$); На рисунках А и Б нижние границы столбцов указывают на 25-й процентиль; тонкие линии в столбцах соответствуют медианам; жирные линии – средним значениям; верхние границы столбцов указывают на 75-й процентиль. «Усы» выше и ниже столбца указывают на 90 и 10-й процентили соответственно. Черные кружки соответствуют всем значениям за пределами 90 и 10-го процентилей.

Рисунок 2. Средние показатели зависимости концентрации декслансопразола в плазме крови от времени (А), C_{\max} (Б) и AUC_t (В) после однократного перорального приема декслансопразола MR в дозе 90 мг натощак и в различное время до или после употребления пищи [26]

замедлялась. Однако это замедление не выражалось в каких-либо различиях фармакокинетики. Показатели C_{\max} , AUC и продолжительности периода полувыведения из плазмы крови после применения препарата в разные временные точки дня были подобными. Отмечалось статистически значимое снижение внутрижелудочного pH после применения препарата перед поздним ужином по сравнению с его применением в другие временные точки. В целом, декслансопразол MR обеспечивает адекватный контроль внутрижелудочного pH в течение 24-часов независимо от того, перед каким приемом пищи он принимается, за исключением его применения перед поздним ужином.

Результаты упомянутых выше исследований демонстрируют, что терапия декслансопразолом MR при ГЭРБ обеспечивает более широкий временной диапазон применения препарата, чем лечение другими ИПП замедленного высвобождения. Это свойство может улучшать приверженность пациентов к назначенному терапии.

Лекарственные взаимодействия

Исследования по изучению лекарственных взаимодействий продемонстрировали, что декслансопразол MR и лансопразол ингибируют активность ферментов CYP3A, CYP2C19, а декслансопразол MR, кроме того, может индуцировать печеночный фермент CYP1A человека. В настоящее время нет доказательных данных в пользу того, что одновременное применение декслансопразола MR с диазепамом, фенитоином, варфарином или теофиллином влияет на фармакокинетику этих препаратов [26]. В связи с этим маловероятно, чтобы декслансопразол MR изменял фармакокинетический профиль других лекарственных средств, которые метаболизируются ферментами CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2 и CYP3A [28].

В инструкции по медицинскому применению препарата рекомендуется не назначать декслансопразол MR вместе с препаратом для лечения ВИЧ атазанавиром в связи со значимым снижением системной концентрации последнего. Кроме того, у пациентов, которым необходимо применение варфарина на фоне приема декслансопразола, необходимо тщательно контролировать уровни международного нормализованного отношения / протромбинового времени. Эта рекомендация сделана скорее из предосторожности, она не основана на каких-либо доказательных данных литературы. Одновременное применение декслансопразола MR и такролимуса может увеличить концентрацию такролимуса в плазме крови. Подобно другим ИПП, декслансопразол MR может изменять абсорбцию лекарственных средств, для которых важны определенные значения внутрижелудочного pH, обеспечивающие их биодоступность (например, дигоксин, кетоконазол, препараты железа, ампициллин).

Применение у пациентов особых подгрупп

Возраст (18-40 лет по сравнению с 65-80 годами) и пол не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетический профиль декслансопразола MR после однократного приема препарата в дозе 60 мг в открытом исследовании I фазы в параллельных группах [29].

Декслансопразол MR полностью метаболизируется печенью до неактивных метаболитов. Следовательно, не предполагается кумуляции декслансопразола MR при наличии почечной недостаточности и не требуется коррекции дозы препарата у пациентов с дисфункцией почек. У пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлда-Пью) отмечалась кумуляция декслансопразола MR (повышение уровней C_{max} и AUC) после однократного приема препарата по сравнению со здоровыми лицами [30]. Однако эти различия были расценены как клинически незначимые. Тем не менее, в инструкции по медицинскому применению препарата использование декслансопразола MR 30 мг у пациентов с умеренной дисфункцией печени является рекомендованным. Исследования у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не проводились. Кроме того, не проводились исследования по применению препарата у беременных женщин, в связи с чем декслансопразол MR отнесен к препаратам категории В согласно классификации лекарственных средств FDA по возможности их применения при беременности.

Терапия эрозивного эзофагита

В двух исследованиях с идентичным дизайном оценивались эффективность и безопасность декслансопразола MR по сравнению с лансопразолом при лечении пациентов с эрозивным эзофагитом [31]. Оба исследования были спланированы с целью оценить как минимум не меньшую эффективность препарата. Для доз с подтвержденной как минимум не меньшей эффективностью впоследствии оценивались преимущества по сравнению с применением лансопразола. Всего в этих исследованиях приняли участие 4092 пациента с эрозивным эзофагитом, которые были рандомизированы для приема плацебо, декслансопразола MR 60 мг, декслансопразола MR 90 мг или лансопразола 30 мг один раз в сутки. Из этих пациентов с эрозивным эзофагитом у 30% отмечалось заболевание средней тяжести или тяжелое (степени С и D по Лос-Анджелесской классификации). Заживление слизистой оболочки пищевода оценивалось с помощью эндоскопии верхних отделов пищеварительного тракта через 4 недели и через 8 недель лечения. Первичной конечной точкой в обоих исследованиях была процентная доля пациентов с заживлением эрозивного эзофагита через 4 недели и через 8 недель. Ко вторичным конечным точкам относились контроль симптомов и процентная доля пациентов с заживлением при среднетяжелом или тяжелом эрозивном эзофагите через 4 недели и через 8 недель. В обоих исследованиях декслансопразол MR (в обеих дозах) по показателям первичной конечной точки как минимум не уступал в эффективности лансопразолу. Декслансопразол MR 60 мг был более эффективным по сравнению с лансопразолом 30 мг в одном исследовании (уровень заживления после 8 недель лечения составил 85% по сравнению с 79% соответственно; $p < 0,05$). Совокупные данные, полученные в этих двух исследованиях, продемонстрировали, что декслансопразол MR 90 мг был достоверно более эффективным по сравнению с лансопразолом 30 мг у пациентов со

среднетяжелым или тяжелым эрозивным эзофагитом, что выражалось в увеличении уровня заживления на 8% (рис. 3). Это увеличение уровня заживления указывает на то, что из пациентов со среднетяжелым или тяжелым эрозивным эзофагитом, у которых не было достигнуто заживление на фоне лечения лансопразолом через 8 недель, дополнительные 25–30% пациентов могли достичь заживления на фоне применения декслансопразола MR 90 мг. Количество пациентов, которых необходимо было пролечить для предотвращения 1 неудачи лечения, составляло 13 для пациентов со среднетяжелым или тяжелым эрозивным эзофагитом и 17 для пациентов с эрозивным эзофагитом любой степени тяжести. Кроме того, обе дозы декслансопразола MR обусловили высокие уровни облегчения симптоматики, хотя и без статистически значимых отличий от уровней, достигнутых пациентами, получавшими лансопразол 30 мг/сутки. Более чем у 80% участников во всех трех группах лечения отмечалось устойчивое устранение изжоги (то есть было зарегистрировано 7 последовательных дней без изжоги). Обе дозы декслансопразола MR хорошо переносились пациентами, с отсутствием дозозависимых нежелательных явлений и с профилем побочных реакций, подобным таковому на фоне приема лансопразола 30 мг один раз в сутки.

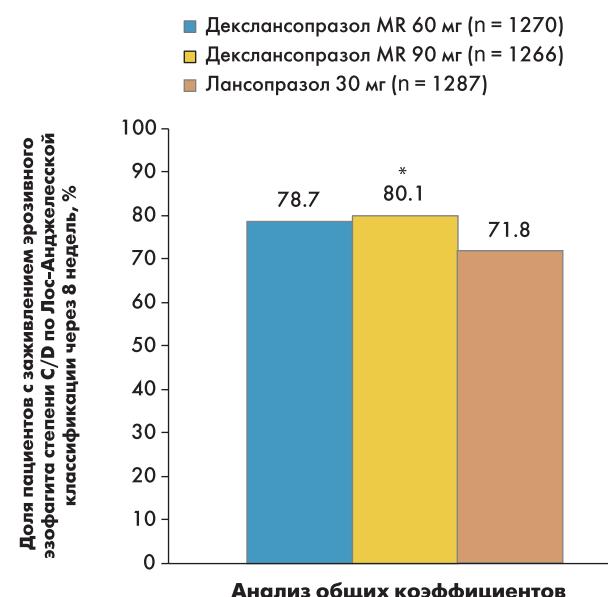


Рисунок 3. Совокупные уровни заживления слизистой оболочки через 8 недель лечения у пациентов с эрозивным эзофагитом степени С или D по Лос-Анджелесской классификации на исходном уровне (* $p < 0,05$ по сравнению с лансопразолом) [31]

Таким образом, более высокая частота заживления при эрозивном эзофагите на фоне применения декслансопразола MR связана в том числе с более высокими уровнями заживления при среднетяжелом или тяжелом течении заболевания. Однако исследования по сравнению эффективности декслансопразола MR и лансопразола в эквивалентных дозах в отношении заживления слизистой оболочки и контроля симптомов у пациентов с эрозивным эзофагитом не проводились.

Поддерживающая терапия эрозивного эзофагита

Пациенты, у которых было достигнуто заживание эрозивного эзофагита в любом из этих двух вышеупомянутых исследований, могли быть включены в одно из двух исследований, спланированных для оценки эффективности поддерживающей терапии в течение 6-месячного периода времени. Оба исследования были рандомизированными двойными слепыми и плацебо-контролируемыми. Эффективность оценивалась с помощью эндоскопии верхних отделов пищеварительного тракта через 1, 3 и 6 месяцев после начала лечения.

В первом исследовании (445 пациентов) декслансопразол MR 30 мг и 60 мг достоверно эффективнее, чем плацебо, обеспечивал поддержание состояния заживания эрозивного эзофагита и облегчение изжоги (рис. 4) [21]. Статистически значимой разницы между эффективностью применения декслансопразола MR в дозах 30 и 60 мг отмечено не было. Однако было зарегистрировано большее количество пациентов с поддержанием состояния заживания при среднетяжелом и тяжелом эрозивном эзофагите на фоне приема препарата в дозе 60 мг по сравнению с дозой 30 мг. Обе дозы декслансопразола MR были высокоэффективными в облегчении дневной и ночной изжоги (рис. 5). Медиана процентной доли дней, в течение которых не отмечалось изжоги на протяжении суток, на фоне применения декслансопразола MR в дозах 30 мг и 60 мг составляла 96% и 91% соответственно, по сравнению с 29% на фоне применения плацебо. Обе дозы декслансопразола MR хорошо переносились пациентами в течение периода исследования.

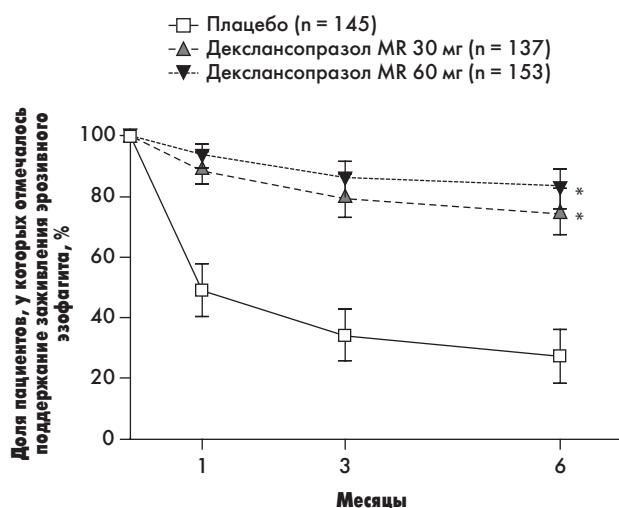


Рисунок 4. Эффективность поддерживающей терапии эрозивного эзофагита в динамике (* p < 0,0025 по сравнению с плацебо) [21]

Во втором исследовании 451 пациент с заживлением эрозивного эзофагита был рандомизирован для приема декслансопразола MR 60, 90 мг или плацебо один раз в сутки [32]. Обе дозы исследуемого препарата были эффективнее плацебо по поддержанию состояния заживания эрозивного эзофагита, контролю дневной и ночной симптоматики и обеспечению

■ Плацебо (n = 145)
■ Декслансопразол MR 30 мг (n = 137)
■ Декслансопразол MR 60 мг (n = 153)

Поддерживающая терапия эрозивного эзофагита

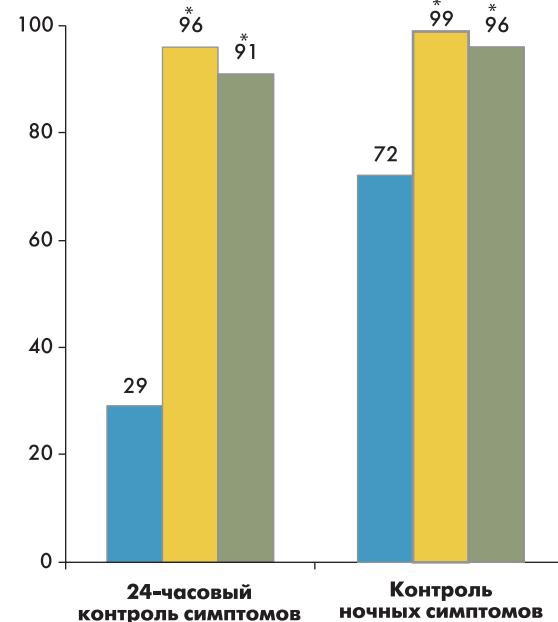


Рисунок 5. Доля дней с 24-часовым контролем изжоги и доля ночей с контролем изжоги в процентах на фоне поддерживающей терапии при эрозивном эзофагите [21]

удовлетворительного качества жизни. Применение декслансопразола в дозе 90 мг не обеспечило никаких дополнительных клинических преимуществ по сравнению с дозой 60 мг.

Лечение неэррозивной рефлюксной болезни (НЭРБ)

Эффективность и безопасность декслансопразола MR в контроле связанный с ГЭРБ симптоматики у пациентов с НЭРБ оценивались в 4-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [33]. Всего в исследовании приняли участие 947 пациентов с НЭРБ, которые были рандомизированы для приема декслансопразола MR 30 мг, 60 мг или плацебо один раз в сутки. Диагноз НЭРБ был установлен на основании наличия изжоги в течение минимум 6 месяцев при отсутствии изменений слизистой оболочки пищевода по результатам эндоскопии верхних отделов пищеварительного тракта. В течение 7-дневного вводного периода у пациентов отмечалось минимум 4 дня с симптомами изжоги. Процентная доля дней без изжоги в течение 24 часов у пациентов, получавших декслансопразол MR 60 и 30 мг один раз в сутки, была статистически значимо выше по сравнению с этим показателем в группе приема плацебо (54,9 и 50,0% по сравнению с 17% соответственно; p < 0,00001) (рис. 6). Процентная доля ночей, в течение которых не отмечалось изжоги, у пациентов, получавших декслансопразол MR 60 и 30 мг, была также достоверно выше по сравнению с этим

показателем в группе приема плацебо (80,8 и 76,9% по сравнению с 51,7% соответственно; $p < 0,00001$) (см. рис. 6). Устранение изжоги на фоне приема дексланспразола MR отмечалось уже на 3-й день лечения и поддерживалось в течение всего 4-недельного периода лечения. Терапия дексланспразолом MR также уменьшала тяжесть симптоматики и улучшала качество жизни. Не было отмечено статистически значимых различий между дексланспразолом MR в дозах 30 мг и 60 мг ни по одной клинической конечной точке. Дексланспразол MR в обеих дозах (30 и 60 мг) хорошо переносился пациентами, и среди нежелательных явлений, возникших на фоне лечения, не было отмечено никаких дозозависимых тенденций.

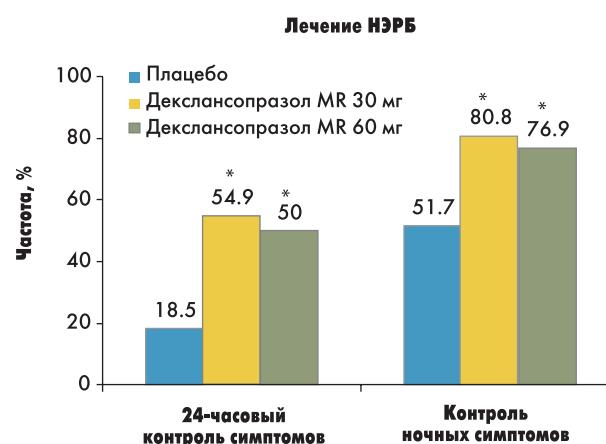


Рисунок 6. Доля дней с 24-часовым контролем изжоги и доля ночей с контролем изжоги в процентах на фоне лечения дексланспразолом MR у пациентов с НЭРБ (* $p < 0,00001$) [33]

Профиль безопасности

Профиль безопасности и переносимость дексланспразола MR оценивались у более чем 4500 пациентов в рамках 7 исследований III фазы программы клинических исследований препарата. В целом дексланспразол MR во всех изучавшихся дозах хорошо переносился пациентами и продемонстрировал профиль побочных реакций, сравнимый с таковым для лансопразола. Из нежелательных явлений, возникших на фоне лечения, наиболее частыми (с частотой $\geq 2\%$) были диарея, боль в животе, тошнота, рвота, метеоризм и инфекции верхних дыхательных путей. Диарея была наиболее частым побочным явлением, которое привело к отмене терапии дексланспразолом у 0,7% пациентов [34]. У здоровых добровольцев, принимавших дексланспразол MR однократно в дозе 90 или 300 мг, не было отмечено никаких изменений со стороны сердечного ритма или интервала QT [35].

Выводы

Дексланспразол MR представляет собой R-энантиомер лансопразола с уникальной системой доставки в организм при помощи механизма двухфазного высвобождения. Это обуславливает два пика повышения концентрации в плазме крови, возникающие с разницей в 3-4 часа. Лекарственная форма

с двухфазным высвобождением обеспечивает более длительное удержание терапевтической концентрации препарата в плазме крови по сравнению с традиционным препаратом лансопразола замедленного высвобождения.

Дексланспразол MR в настоящее время одобрен для трех *клинических показаний*:

- терапия эрозивного эзофагита в дозе 60 мг перорально один раз в сутки в течение периода продолжительностью до 8 недель;
- поддерживающая терапия эрозивного эзофагита в дозе 30 мг перорально один раз в сутки в течение периода продолжительностью до 6 месяцев;
- облегчение симптоматики у пациентов с НЭРБ в дозе 30 мг перорально один раз в сутки в течение 4 недель.

Профиль безопасности дексланспразола MR подобен таковому для лансопразола. Прием пищи не оказывает никакого влияния на фармакокинетический профиль дексланспразола MR.

Благодарность

Авторы хотели бы выразить свою благодарность Sheila Ojendyk за ее вклад в редактирование этой статьи.

Заявление о конфликте интересов: Доктор Ronnie Fass получает исследовательскую поддержку от компаний AstraZeneca, Wyeth и Takeda и выступает в качестве консультанта для компаний GlaxoSmithKline, Eisai, Vecta, XenoPort и Reckitt Beckinsale. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Литература

- Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A., Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. Gut. 2005; 54: 710-7.
- Locke G.R. 3rd, Talley N.J., Fett S.L., Zinsmeister A.R., Melton L.J. 3rd. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology. 1997; 112: 1448-56.
- Nebel O.T., Fornes M.F., Castell D.O. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. Am J Dig Dis. 1976; 21: 953-6.
- Hershcovalic T., Fass R. Nonerosive reflux disease (NERD) – an update. J Neurogastroenterol Motil. 2010; 16: 8-21.
- Sandler R.S., Everhart J.E., Donowitz M., Adams E., Cronin K., Goodman C. et al. The burden of selected digestive diseases in the United States. Gastroenterology. 2002; 122: 1500-11.
- Irvine E.J. Quality of life assessment in gastro-oesophageal reflux disease. Gut. 2004; 53 (Suppl. 4): iv35-9.
- Bytzer P. Goals of therapy and guidelines for treatment success in symptomatic gastroesophageal reflux disease patients. Am J Gastroenterol. 2003; 98 (Suppl. 3): S31-9.
- Chiba N., De Gara C.J., Wilkinson J.M., Hunt R.H. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. Gastroenterology. 1997; 112: 1798-810.
- Fass R., Shapiro M., Dekel R., Sewell J. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease – where next? Aliment Pharmacol Ther. 2005; 22: 79-94.
- Moore J.M., Vaezi M.F. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: real or imagined? Curr Opin Gastroenterol. 2010; 26: 389-94.
- Sachs G., Shin J.M., Briving C., Wallmark B., Hersey S. The pharmacology of the gastric acid pump: the H⁺,K⁺ ATPase. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1995; 35: 277-305.
- Sachs G., Shin J.M., Howden C.W. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther. 2006; 23 (Suppl. 2): 2-8.
- Shin J.M., Sachs G. Gastric H, K-ATPase as a drug target. Dig Dis Sci. 2006; 51: 823-33.
- Hunt R.H. Review article: the unmet needs in delayed-release proton-pump inhibitor therapy in 2005. Aliment Pharmacol Ther. 2005; 22 (Suppl. 3): 10-19.
- Hershcovalic T., Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease that does not respond well to proton pump inhibitors. Curr Opin Gastroenterol. 2010; 26: 367-78.

16. Horn J.R., Howden C.W. Review article: similarities and differences among delayed-release proton-pump inhibitor formulations. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22 (Suppl. 3): 20-4.
17. Stedman C.A., Barclay M.L. Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14: 963-78.
18. Metz D.C., Vakily M., Dixit T., Mulford D. Review article: dual delayed release formulation of dexlansoprazole MR, a novel approach to overcome the limitations of conventional single release proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29: 928-37.
19. Katsuki H., Yagi H., Arimori K., Nakamura C., Nakano M., Katafuchi S. et al. Determination of R(+)- and S(-)-lansoprazole using chiral stationary-phase liquid chromatography and their enantioselective pharmacokinetics in humans. *Pharm Res.* 1996; 13: 611-5.
20. Vakily M., Zhang W., Wu J., Atkinson S.N., Mulford D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a known active PPI with a novel dual delayed release technology, dexlansoprazole MR: a combined analysis of randomized controlled clinical trials. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25: 627-38.
21. Metz D.C., Howden C.W., Perez M.C., Larsen L., O'Neil J., Atkinson S.N. Clinical trial: dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with dual delayed-release technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29: 742-54.
22. Zhang W., Wu J., Atkinson S.N. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety evaluation of a single and multiple 60 mg, 90 mg, and 120 mg oral doses of modified-release TAK-390 (TAK-390MR) and 30 mg oral doses of lansoprazole in healthy subjects. *Gastroenterology.* 2007; 132 (Suppl. 52): A487.
23. Vakily M., Wu J., Atkinson S.N., Mulford D. Population pharmacokinetics (PK) of TAK-390MR in subjects with symptomatic non-erosive gastroesophageal reflux disease (GERD). *J Clin Pharmacol.* 2008; 48: 1103.
24. Bell N.J., Burget D., Howden C.W., Wilkinson J., Hunt R.H. Appropriate acid suppression for the management of gastroesophageal reflux disease. *Digestion.* 1992; 51 (Suppl. 1): 59-67.
25. Wu J., Vakily M., Witt G., Mulford D. TAK-390 MR vs. Lansoprazole (LAN) for maintenance of drug concentration above a threshold which corresponds to higher%-time pH > 4. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102 (Suppl. 2): 124.
26. Lee R.D., Vakily M., Mulford D., Wu J., Atkinson S.N. Clinical trial: the effect and timing of food on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR, a novel dual delayed release formulation of a proton pump inhibitor – evidence for dosing flexibility. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29: 824-33.
27. Lee R.D., Mulford D., Wu J., Atkinson S.N. The effect of time-of-day dosing on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR: evidence for dosing flexibility with a dual delayed release proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 31: 1001-11.
28. Vakily M., Lee R.D., Wu J., Gunawardhana L., Mulford D. Drug interaction studies with dexlansoprazole modified release (TAK-390MR), a proton pump inhibitor with a dual delayed-release formulation: results of four randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled, single-centre studies. *Clin Drug Investig.* 2009; 29: 35-50.
29. Vakily M., Zhang W., Wu J., Mulford D. Effect of age and gender on the pharmacokinetics of a single oral dose of TAK-390MR (modified release) [abstract]. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 83 (Suppl. 1): S96.
30. Lee R.D., Wu J., Vakily M., Mulford D. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of TAK-390MR (modified release) [abstract]. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 80 (83 Suppl. 1): S95.
31. Sharma P., Shaheen N.J., Perez M.C., Pilmer B.L., Lee M., Atkinson S.N. et al. Clinical trials: healing of erosive oesophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation – results from two randomized controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29: 731-41.
32. Howden C.W., Larsen L.M., Perez M.C., Palmer R., Atkinson S.N. Clinical trial: efficacy and safety of dexlansoprazole MR 60 and 90 mg in healed erosive oesophagitis – maintenance of healing and symptom relief. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 30: 895-907.
33. Fass R., Chey W.D., Zakkou S.F., Andhivarothai N., Palmer R.N., Perez M.C. et al. Clinical trial: the effects of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29: 1261-72.
34. Mayer M.D., Vakily M., Witt G., Mulford D. The pharmacokinetics of TAK-390MR 60 mg, a dual delayed release formulation of the proton pump inhibitor TAK-390, and lansoprazole 60 mg: a retrospective analysis. *Gastroenterology.* 2008; 134 (4 Suppl. 1).
35. Vakily M., Wu J., Atkinson S. Effect of single oral doses (90 and 300 mg) of TAK-390MR on QT intervals [abstract]. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 81 (Suppl. 1).

Статья печатается в сокращении.

NP-DEXI-PUB-022015-1



XVI Національний конгрес кардіологів України

23-25 вересня 2015 року, м. Київ

Вельмишановний(а) колего!

Цьогорічною темою Конгресу буде проблема стресу та серцево-судинних захворювань. У межах Конгресу проходитимуть пленарні засідання, на яких будуть представлені доповіді та лекції відомих вітчизняних та зарубіжних вчених, проведені секційні засідання, майстер-класи, симпозіуми, семінари, під час яких будуть висвітлені основні питання сучасної кардіології.

Уже стало доброя традицією проведення Спільногого засідання Європейського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України, а також VIII Українсько-Французького форуму за участю провідних кардіологів України та Франції.

Традиційно буде проведений конкурс стендових доповідей та конкурс молодих вчених, організована виставка сучасних лікарських засобів, виробів медичного призначення і спеціалізованих видань.

Запрошуємо Вас до активної співпраці в організації XVI Національного конгресу кардіологів України. Чекаємо від Вас пропозицій у формуванні програми та тез доповідей на адресу оргкомітету.

Основні науково-практичні напрямки Конгресу:

- стрес та серцево-судинні хвороби;
- гострий інфаркт міокарда та питання реабілітації;
- атеросклероз та ішемічна хвороба серця;
- артеріальна гіпертензія;
- інтервенційна кардіологія;
- легенева гіпертензія;
- кардіохірургія;
- хвороби міокарда, ендокарда та перикарда;
- аритмологія та електрофізіологія;
- функціональна діагностика та ехокардіографія;
- гостра та хронічна серцева недостатність;
- метаболічний синдром;
- дитяча кардіологія;
- профілактична кардіологія;
- експериментальна кардіологія та фундаментальні дослідження;
- медико-соціальні аспекти кардіології.

Конгрес буде проходити в НСК «Олімпійський» (вул. Велика Васильківська, 55 – метро «Олімпійська», «Палац спорту»)

Адреса оргкомітету: 03680, м. Київ-151, вул. Народного ополчення, 5,
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМНУ»,
Оргкомітет XVI Національного конгресу кардіологів України.

Тел. для довідок: 249-70-03 Факс: 249-70-03, 275-42-09.

E-mail: stragh@bigmir.net

Сайт: www.strazhesko.org.ua

Применение а-липоевой кислоты у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и острым ишемическим инсультом

Сахарный диабет (СД) является независимым фактором риска инсульта. У пожилых пациентов с СД риск инсульта в 2-4 раза выше, чем у лиц того же возраста без СД. Апоптоз нейронов при церебральной ишемии-реперфузии тесно связан с тяжестью окислительного стресса. а-Липоевая кислота (АЛК) – один из наиболее мощных антиоксидантов, используемых в клинической практике. Доказано, что АЛК проявляет антиоксидантные свойства, связывает свободные радикалы и уменьшает выраженность окислительного стресса. Особенно эффективным оказалось применение АЛК при диабетической периферической нейропатии и диабетической нефропатии. Получены хорошие результаты при использовании АЛК также при травматическом поражении мозга, болезнях Альцгеймера и Паркинсона.

В описываемом в данной статье исследовании авторы применяли АЛК при лечении пациентов с СД и острым ишемическим инсультом. Целью исследования было определение влияния АЛК на уровень окислительного стресса, выраженность клинических симптомов, концентрацию глюкозы и липидов крови, функцию а-клеток поджелудочной железы.

Пациенты и методы

Пациенты

В исследование включено 90 пожилых пациентов с СД и таким осложнением, как острый ишемический инсульт, которые были госпитализированы в период с января 2010 года до декабря 2012 года. Все пациенты отвечали критериям диагностики диабета и ишемического инсульта. Среди больных было 49 мужчин и 41 женщина в возрасте 60-92 лет (средний возраст – 71,6 года). В 78 случаях диагноз СД был установлен ранее, длительность заболевания составляла от 10 мес. до 23 лет (средняя продолжительность – 9,7 года); в 12 случаях СД был выявлен впервые. Пациентам назначали также проведение компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Результаты этих исследований во всех случаях подтвердили тромботический инсульт. Критериями исключения из исследования были тяжелые заболевания сердца, легких, печени, почек, желудочно-кишечного тракта и психические расстройства.

После рандомизации в группу АЛК вошло 46 пациентов, а в группу сравнения – 44 больных. Эти группы достоверно не отличались по таким показателям, как

соотношение полов, возраст, медицинский анамнез; показатели глюкозы крови, гликированного гемоглобина, липидов; артериальное давление; индекс массы тела; функционирование печени и почек; локализация и размер зоны инфаркта; клинические симптомы ($p > 0,05$). Исследование одобрено местным комитетом по этическим вопросам и проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Лечение

После госпитализации пациентам вводили инсулин для контроля сахара крови, а также соответствующие лекарственные средства, имеющие антиагрегантное действие и улучшающие циркуляцию. Согласно значениям профиля липидов и артериального давления пациентам требовалось также назначение препаратов для коррекции этих показателей. Исходя из задач исследования, пациентам было назначено следующее лечение. Группа АЛК получала внутривенно капельно 600 мг АЛК (в 250 мл 0,9% хлорида натрия) один раз в день в течение 3 недель подряд. Группа сравнения получала 3 г витамина С (в 250 мл 0,9% хлорида натрия) также внутривенно капельно один раз в день в течение 3 недель подряд.

Исследуемые показатели

До и после лечения в плазме крови определяли уровень супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГП) и малондиальдегида (МДА). Во время лечения проводили мониторинг общих показателей крови, содержания глюкозы, липидов, электролитов; артериального давления; массы тела; данных электрокардиографии (ЭКГ); показателей функционирования печени и почек. Также проводили мониторинг побочных реакций на применяемые препараты.

Определение эффективности

Оценивая неврологический дефицит у пациентов с инсультом по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), определяли эффективность лечения:

- почти полное излечение: уменьшение количества баллов на 91-100%, пациент может возобновить работу;
- значительная эффективность: уменьшение количества баллов на 46-90%, пациент может частично позаботиться о повседневной жизни;

- эффективность: уменьшение количества баллов на 18-45%;
- отсутствие эффективности: уменьшение количества баллов на 0-17%;
- ухудшение: увеличение количества баллов.

Статистический анализ

Для проведения статистического анализа использовали пакет программного обеспечения «SPSS16.0 software». Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение. Для сравнения данных до и после лечения применяли парный t-критерий Стьюдента, для сравнения исследуемых групп – t-критерий, для сравнения распределения – критерий хи-квадрат.

Результаты

Индекс окислительного стресса

После лечения плазменные показатели СОД и ГП увеличились, в то время как МДА – снизились ($p < 0,01$). Эти результаты были достоверно более выражены в группе АЛК, чем в группе сравнения ($p < 0,01$) (табл. 1).

Оценка неврологического дефицита

После лечения баллы по NIHSS уменьшились в обеих группах ($p < 0,05$), но эти изменения были достоверно более выражены в группе АЛК, чем в группе сравнения ($p < 0,01$) (табл. 2).

Терапевтическая эффективность

В группе АЛК показатель общей эффективности (почти излечение + значительная эффективность + эффективность) составлял **89,1%**, а показатель наибольшей эффективности (почти излечение + значительная эффективность) – **73,9%**. В группе сравнения эти показатели соответственно составляли 70,5 и 38,6%. Различия в показателях общей эффективности и наибольшей эффективности были достоверны между группами ($p < 0,01$) (табл. 3).

Глюкоза и функции β -клеток

На фоне получения одинаковых доз инсулина в обеих группах после терапии показатели содержания глюкозы плазмы натощак и через 2 часа после нагрузки глюкозой, гликированного гемоглобина, индекса инсулинорезистентности по HOMA достоверно снизились, а показатели функции β -клеток по HOMA – повысились ($p < 0,01$). При сравнении групп после лечения изменения были более выражены в группе АЛК ($p < 0,01$) (табл. 4).

Профиль липидов крови

На фоне применения одинаковых доз гиполипидемических средств у пациентов обеих групп показатели содержания триглицеридов, общего холестерина, холестерина липидов низкой плотности и свободных жирных кислот были достоверно ниже после лечения, чем до него ($p < 0,01$). Эти показатели достоверно различались между группами после лечения ($p < 0,05$) (табл. 5).

Побочные реакции

У двух пациентов из группы АЛК наблюдалось легкое вздутие живота, которое спонтанно разрешилось через 1-2 дня. У всех пациентов на протяжении лечения показатели лейкоцитов, липидов крови, артериального давления, массы тела, ЭКГ, функционирования печени и почек, электролитов существенно не изменились, и ни один пациент не выбыл из исследования.

Обсуждение

У пожилых пациентов СД часто сопровождается развитием таких осложнений, как артериальная гипертензия, дислипидемия, гиперурикемия, атеросклероз и другие патологии, возникающие на фоне гипергликемии. Эти факторы могут способствовать уменьшению способности эритроцитов к деформации, повышению клейкости тромбоцитов и интенсивности синтеза тромбоксана B_2 , снижению содержания простациклинов и утончению сосудистой стенки. Все это, в свою очередь, приводит к повышению вязкости крови, микроциркуляторным расстройствам и ишемическому инсульту. Частота рецидивов и смертности при СД, осложненном острым ишемическим инсультом, высока; прогноз для пациентов плохой. В нормальных условиях потребление кислорода тканями мозга составляет 25% от общего потребления кислорода. В клетках мозга содержится большое количество митохондрий – клеточных структур, особенно чувствительных к гипоксии. В условиях ишемии и гипоксии (то есть в случаях, когда острый инсульт развивается вследствие снижения или прекращения кровотока) митохондрии вырабатывают множество свободных радикалов. Свободные радикалы кислорода в избытке поступают в ишемизированную ткань, приводя к перекисному окислению ненасыщенных жирных кислот в составе клеточной мембрани. Как следствие, ее физиологические функции нарушаются, что приводит к структурным нарушениям и некрозу нейронов. Из этого следует, что профилактика и лечение повреждений, возникающих в результате повышенной выработки свободных радикалов и перекисного окисления липидов в клетках мозга на этапе ишемии-реперфузии,

Таблица 1. Показатели окислительного стресса до и после лечения

Группы		n	Супероксиддисмутаза, ед/мл	Глутатионпероксидаза, ед. активности	Малондиальдегид, нмоль/мл
Группа сравнения	До лечения	44	103,07 \pm 26,85	107,50 \pm 48,36	47,61 \pm 23,54
	После лечения	44	118,46 \pm 29,73*	126,31 \pm 50,42*	40,84 \pm 20,65*
Группа АЛК	До лечения	46	101,82 \pm 27,21	105,89 \pm 49,17	48,02 \pm 24,19
	После лечения	46	135,49 \pm 32,86***	154,10 \pm 61,82***	27,63 \pm 15,32***

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с показателями до лечения; *** $p < 0,01$ по отношению к группе сравнения.

Таблица 2. Баллы по NIHSS до и после лечения

Группы	n	До лечения	После лечения
Группа сравнения	44	10,97 ± 4,62	7,29 ± 4,14*
Группа АЛК	46	11,31 ± 4,38	4,05 ± 3,21**

* p < 0,05 по сравнению с показателями до лечения;

** p < 0,01 по отношению к группе сравнения.

являются чрезвычайно важными для улучшения прогноза заболевания.

АЛК является мощным антиоксидантом, обладающим способностью связывать кислородные свободные радикалы, регенерировать *in vivo* другие антиоксиданты, хелатировать ионы металлов, ингибиовать реакции перекисного окисления липидов. Известно, что АЛК присутствует в цикле Кребса, улучшая ферментную активность K⁺-Na⁺-АТФаз, и является необходимым элементом энергетического обмена. Обладая растворимостью в жирах и воде, АЛК способна проникать как в жиро-, так и водорастворимые структуры клетки и осуществлять в них своих функции. Ввиду такого широкого спектра функций АЛК получила название «универсального

антиоксиданта». АЛК используется для лечения диабетической периферической нейропатии и диабетической нефропатии. В последнее время внимание клиницистов привлекает возможность применения АЛК для терапии заболеваний центральной нервной системы.

Результаты описываемого в данной статье исследования показали, что применение АЛК при лечении пациентов с СД, который осложнен острым ишемическим инсультом, может существенно повышать содержание СОД, ГП и снижать содержание МДА в плазме крови. Эти данные согласуются с результатами Z. Lappalainen et al. (2010). Активность СОД непрямо отображает способность организма элиминировать свободные радикалы кислорода. ГП – еще один важный антиоксидантный фермент, он катализирует распад H₂O₂, защищая таким образом клеточную мембрану. МДА – метаболит, возникающий при перекисном окислении ненасыщенных жирных кислот липидов клеточной мембранны под воздействием кислородных свободных радикалов. АЛК может уменьшать повреждение, наносимое свободными радикалами, путем повышения активности их захвата. Таким образом, АЛК защищает клетки от апоптоза, спровоцированного церебральной ишемией-

Таблица 3. Показатели эффективности лечения

Группы	n	ПИ	ЗЭ	Э	ЭО	У	ОЭ	НЭ
Группа сравнения	44	6 (13,6)	11 (25,0)	14 (31,8)	10 (22,3)	3 (6,8)	38,6	70,5
Группа АЛК	46	13 (28,6)	21 (43,5)	7 (15,2)	3 (6,5)	2 (6,5)	73,9*	89,1*

* p < 0,01 по отношению к группе сравнения.

ПИ – почти излечение; ЗЭ – значительная эффективность: уменьшение количества баллов на 46-90%, пациент может частично позаботиться о повседневной жизни; Э – эффективность: уменьшение количества баллов на 18-45%; ЭО – эффективность отсутствует: уменьшение количества баллов на 0-17%; У – ухудшение: увеличение количества баллов; ОЭ – общая эффективность; НЭ – наибольшая эффективность.

Таблица 4. Показатели гликемии, инсулинорезистентности и функции β-клеток до и после лечения

Группы		n	Глюкоза натощак, ммоль/л	Глюкоза через 2 ч после нагрузки, ммоль/л	HbA1c, %	Инсулино-резистентность по HOMA	Функции β-клеток по HOMA
Группа сравнения	До лечения	44	15,2 ± 3,7	20,4 ± 6,5	14,2 ± 1,9	13,78 ± 7,45	149,31 ± 62,53
	После лечения	44	10,4 ± 1,5*	14,8 ± 3,3*	11,7 ± 1,0*	10,84 ± 3,75*	216,25 ± 98,73*
Группа АЛК	До лечения	46	16,1 ± 3,6	20,7 ± 6,6	14,6 ± 2,1	13,90 ± 7,62	150,74 ± 63,28
	После лечения	46	7,8 ± 0,9**	9,4 ± 2,1**	9,2 ± 0,8**	8,85 ± 3,04**	286,63 ± 103,49**

* p < 0,01 по сравнению с показателями до лечения; ** p < 0,01 по отношению к группе сравнения.

Таблица 5. Показатели липидемии до и после лечения

Группы		n	Триглицериды, ммоль/л	Общий холестерин, ммоль/л	Холестерин липидов низкой плотности, ммоль/л	Свободные жирные кислоты, ммоль/л
Группа сравнения	До лечения	44	3,37 ± 1,56	7,35 ± 0,91	4,64 ± 1,86	0,72 ± 0,16
	После лечения	44	2,25 ± 0,98*	4,86 ± 0,78*	3,05 ± 0,98*	0,42 ± 0,11*
Группа АЛК	До лечения	46	3,54 ± 1,61	7,58 ± 0,94	4,71 ± 1,92	0,76 ± 0,21
	После лечения	46	1,47 ± 0,67**	3,75 ± 0,63**	2,36 ± 0,75**	0,34 ± 0,10**

* p < 0,01 по сравнению с показателями до лечения; ** p < 0,05 по отношению к группе сравнения.

реперфузией. В представленном исследовании после применения АЛК баллы по NIHSS уменьшились, а клиническое состояние улучшилось. Это свидетельствует о том, что **АЛК может предотвращать повреждение клеток мозга, обусловленное избыточным воздействием свободных радикалов кислорода и перекисным окислением липидов, в период церебральной ишемии-реперфузии и таким образом улучшать метаболизм клеток мозга, способствовать уменьшению выраженности симптомов и восстановлению функций.** Эти наблюдения согласуются с данным N. Vallianou et al. (2009).

Результаты описанного исследования также показали, что на фоне получения эквивалентных доз инсулина у пациентов, принимающих АЛК, более выражено уменьшились показатели содержания глюкозы натощак и через 2 часа после нагрузки, а также гликированного гемоглобина, что указывает на существенный гипогликемический эффект АЛК. Такой же эффект отмечен и в работе S. Balkis Budin et al. (2009). Кроме того, после применения АЛК отмечено уменьшение содержания триглицеридов, общего холестерина, холестерина липидов низкой плотности и свободных жирных кислот. Это свидетельствует о важной роли АЛК в метаболизме липидов и подтверждается данными J.A. Butler et al. (2009). Также отмечено, что АЛК может существенно снижать показатель инсулинорезистенции и повышать показатель функционирования β -клеток. Эти данные отображают способность АЛК снижать гипергликемию и гиперлипидемию, улучшать функцию островковых β -клеток и уменьшать степень их повреждения при окислительном стрессе.

На протяжении всей терапии только у двух пациентов при применении АЛК наблюдалось легкое вздутие живота, которое спонтанно разрешилось через 1-2 дня. Ни у одного пациента в процессе лечения не было существенных изменений показателей лейкоцитов, липидов крови, артериального давления, массы тела, ЭКГ, функционирования печени и почек, электролитов. Полученные данные указывают на безопасность применения АЛК у пожилых пациентов.

Поскольку выборка в данном исследовании была относительно небольшой, ряд вопросов (оптимальная доза АЛК, длительность курса лечения и эффективность в пожилом возрасте) требуют дальнейшего изучения.

Выводы

С учетом того, что доля лиц пожилого и старческого возраста в популяции неуклонно возрастает, лечение таких больных становится все более актуальным вопросом в клинической практике. Фармакотерапия у пожилых пациентов требует особенной осторожности. Так, вследствие возрастных изменений количество и разнообразность побочных реакций при применении лекарственных препаратов существенно возрастают. С другой стороны, у пожилых людей возникают новые патологии/осложнения, которые требуют назначения дополнительной терапии. Поэтому во избежание полипрагмазии и нежелательных побочных реакций пожилым пациентам следует подбирать высокоэффективный препарат с широким спектром действия, побочные реакции на который при этом сводятся к минимуму.

При лечении пожилых пациентов с диабетом и таким осложнением, как острый ишемический инсульт, препаратом, который отвечает вышеупомянутым требованиям терапии гериатрических пациентов, является α -липоевая кислота. В проведенном исследовании показано, что α -липоевая кислота представляет собой мощный антиоксидант, что подтверждается и ранее опубликованными данными. Благодаря своей способности существенно снижать выраженную окислительную стресс, α -липоевая кислота влияет на несколько звеньев патологического процесса: она оказывает гипогликемический и гиполипидемический эффект, улучшает функцию островковых β -клеток. На уровне клинических проявлений α -липоевая кислота уменьшает выраженную симптомы неврологического дефицита и способствует более быстрой реабилитации пациентов. При этом частота побочных реакций при применении этого препарата чрезвычайна мала. Кроме того, эти побочные реакции были легкими, не причиняли существенного дискомфорта, не требовали сопутствующего лечения или отмены препарата.

Все вышесказанное позволяет рекомендовать α -липоевую кислоту как препарат с очевидным лечебным эффектом и хорошим профилем безопасности в гериатрической практике, в частности для лечения пожилых пациентов с диабетом и острым ишемическим инсультом.

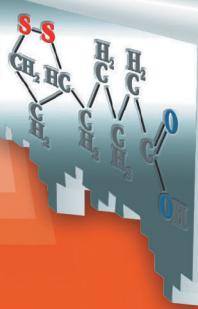
Реферативный обзор подготовила Наталья Ткаченко по материалам:

Zhao L., Hu F.X. α -Lipoic acid treatment of aged type 2 diabetes mellitus complicated with acute cerebral infarction (Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014; 18 (23): 3715-9)



α - ліпоєва (тіоктова) кислота ■ еспа-ліпон

Ключ до зцілення



Діабетична периферична та автономна нейропатії

- Чинить нейропатичну дію^(2, 4, 7, 8)
 - Покращує всі види чутливості⁽¹⁻³⁾
 - Зменшує іритативно-боловий синдром^(1, 11)
 - Скорочує термін загоєння виразково-некротичних дефектів при синдромі діабетичної стопи⁽³⁾
 - Відновлює рівень АТФ та нормалізує рівень енергії в клітинах^(5, 7)
 - Поліпшує варіабельність серцевого ритму^(7, 8)
 - Підвищує толерантність до фізичних навантажень^(1, 2)
 - Покращує автономну функцію серця⁽¹⁾

(1) Ziegler D., Grise F.A. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral and cardiac autonomic neuropathy // Diabetes. 1997 Sept; 46 Suppl. 2: S62-5.

(2) Приходян В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете (основы нейродиабетологии). – М.: Медицина, 1981. – 296 с.

(3) Ларин О.С., Савар А.О., Соболк В.М., Когут Д.Г. Результати лікування діабетичної полінейропатії низких кін'їв у хворих на цукровий діабет // Лік. 2002, № 5-6, с. 98-103.

(4) Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau H. et al. // Diabetologia, 1995, 38, 1425-1433.

(5) Цербак А.В. Мультифакторные эффекты альфа-липоевой (тиокоток) кислоты (сала-липона) в патогенетическом лечении диабетической полинейропатии и других патологических состояний // Лік. 2001, № 5, с. 45-50.

(6) Bustamante J., Lodge J., Marossal L. et al. Alpha-Lipoic Acid in liver metabolism and disease // Free Radical Biology & Medicine, 1998, vol. 24, № 6, p. 1023-1039.

(7) Балаболкин М.И., Хасанова Э.Р., Мкртычян А.М., Креминская В.М. Альфа-липопевная кислота в комплексном лечении дистрофической нейропатии // Клиническая фармакология и терапия, 1998, том 7.

(8) Звягина Л.А. Применение эзина-липона для лечения хронических нарушений мозгового кровообращения // Фармакол. ансикл., 2000, № 6, с. 22-24.

(9) Касаткина Э.П., Смирнова Е.А., Синицкина И.Г. и др. // Проблемы эндокринологии, 2000, т. 46, № 1, с. 3-7.

(10) Клиническая фармакология // Под ред. В.Б. Закусова — М.: Медицина, 1978, 608 с.

(11) Altenkirch H., Stollberg-Dünninger G., Wagner H.M. et al. // Neurotoxicology, 1990, № 12, p. 619-622.

Применение муколитического препарата ацетилцистеина во врачебной практике: часто возникающие вопросы

Респираторные заболевания являются наиболее частой причиной обращения за врачебной помощью. По данным исследования потребительского рынка, в 2012 г. за осенне-зимний период 76% украинцев перенесли простудные заболевания. Наиболее характерным симптомом для этой группы болезней, несомненно, является кашель. Эту защитную реакцию, благодаря которой очищаются дыхательные пути, могут вызывать разные причины: пороки развития бронхов и легких, бронхиальная астма, инородные тела, проблемы с сердечно-сосудистой и желудочно-кишечной системами. Однако чаще всего кашель сопровождает именно воспалительные заболевания, вызванные инфекциями дыхательной системы. Кашель может представлять серьезную проблему, если выведению бронхиального секрета препятствуют его свойства и состояние дыхательных путей.

Для эффективной терапии пациентов с кашлем врачу необходим арсенал лекарственных средств. Выбор оптимального метода лечения зачастую требует поиска ответов на вопросы о природе кашля и эффективности применяемых средств. Зачастую единодушное мнение отсутствует даже по поводу применения давно используемых средств с хорошо изученной эффективностью. Это касается и одного из наиболее популярных муколитиков — ацетилцистеина.

Механизм действия муколитических средств

Все средства, применяемые для облегчения кашля, делят на три группы:

- противокашлевые средства, которые показаны при сухом, непродуктивном кашле; их действие направлено на его подавление;
- отхаркивающие средства, облегчающие отхождение негустой, невязкой мокроты при продуктивном кашле;
- муколитические средства, способствующие разжижению и выведению густой, вязкой, трудноотделяемой мокроты при продуктивном кашле.

Противокашлевые средства применяют при сухом, непродуктивном кашле, который может возникать при различных заболеваниях (бронхиальной астме, ларингите, гипертрофии миндалин, рините, хроническом синусите, гастроэзофагеальной рефлюксной

болезни, бронхэктазах, определенных легочных инфекциях [туберкулезе, коклюше, микоплазмозе, хламидиозе]) или иметь психогенную природу. Частый устойчивый кашель, особенно в виде длительных приступов, сопровождается повышением внутригрудного давления и может приводить к гипертензии в малом круге кровообращения, эмфиземе легких, формированию легочного сердца. Повышение давления в венах большого кровообращения во время приступа кашля может сопровождаться кровоизлияниями из сосудов склер и бронхиальных вен. Сильный приступ кашля может закончиться обмороком, нарушением сердечного ритма, эпилептиформным приступом и даже пневмотораксом. При наличии такого кашля целесообразно применять кодеин, глауцин, стоптусин, бронхолитин и прочие препараты из этой группы.

В качестве *отхаркивающих средств* традиционно используются препараты растительного происхождения (алтей, солодка, термопсис, подорожник и др.). Однако их следует применять с осторожностью, поскольку при наличии бронхобструктивного синдрома или сниженного кашлевого рефлекса (особенно характерных для детей младшего возраста) эти препараты могут приводить к так называемому «синдрому заболачивания», то есть существенно увеличивать объем бронхиального секрета без надлежащего откашливания. Не следует также забывать, что препараты растительного происхождения могут вызывать аллергические реакции и другие побочные эффекты.

Муколитики, в свою очередь, делятся на три группы. Все они разжижают мокроту, но механизмы действия при этом различны.

К группе *протеолитических ферментов* относят трипсин, химотрипсин, стрептокиназу, рибонукlease, дорназу-α и др. Использование большинства из них связано с серьезными побочными аллергическими реакциями и риском кровохарканья. Поэтому их назначают только при тяжелых хронических заболеваниях легких, например при муковисцидозе.

Производные алкалоида визцина, к которым относятся бромгексин и амброксол, улучшают мукоцилиарный клиренс благодаря активации движения ресничек, уменьшения вязкости бронхиального секрета за счет влияния на структуру мукополисахаридов, а также стимуляции синтеза и блокаде распада сурфактанта. При лечении этими препаратами

возможны такие побочные реакции, как диспепсия, повышение активности аминотрансфераз, аллергия.

Производные аминокислоты цистеина – ацетилцистеин и карбоцистеин, – несмотря на общность химической структуры, имеют принципиально различные механизмы действия. Прямое муколитическое действие ацетилцистеина обусловлено разрушением дисульфидных связей между молекулами кислых мукополисахаридов и глюкопротеидов. Благодаря этому снижается вязкость мокроты, облегчается ее выведение, что способствует восстановлению работы мерцательного эпителия. Действие же карбоцистеина заключается в активации сиаловой трансферазы бокаловидных клеток. В результате восстанавливается нормальное соотношение кислых и нейтральных сиаломуцинов бронхиального секрета, уменьшается его вязкость.

Патогенетическое обоснование применения муколитиков при кашле

Правильно ли поступает врач, назначающий муколитик только в случае образования избыточного количества вязкого секрета в бронхах или повышения его вязкости при недостаточном дренировании, обусловленном нарушением работы реснитчатого эпителия?

Сложный по составу бронхиальный секрет продуцируется несколькими видами клеток. Бокаловидные клетки, в основном расположенные в экстракоракальной части трахеи, выделяют слизистый секрет. Секреторные клетки Клара, наиболее многочисленные в мелких бронхах и бронхиолах, синтезируют фосфолипиды и бронхиальный сурфактант; альвеолярные пневмоциты II типа – альвеолярный сурфактант, необходимый для поддержания поверхностного натяжения альвеол и удаления из них инородных частиц. Собственно мукоцилиарный транспорт начинается в воздухоносных путях, где подслизистые бронхиальные железы выделяют слизисто-серозный секрет. По всей поверхности слизистой оболочки трахеобронхиального дерева расположены плазматические клетки, вырабатывающие иммуноглобулины, которые предотвращают фиксацию бактериальных токсинов и проникновение их вглубь бронхиальной стенки. При этом микроорганизмы агглютинируются мокротой и элиминируются вместе с ней.

По физико-химической структуре бронхиальный секрет представляет собой многокомпонентный коллоидный раствор, состоящий из двух фаз: золь и гель. Золь – непосредственно прилегающий к слизистой оболочке жидкий слой толщиной 2–4 мкм, в котором сокращаются реснички. Золь, содержащий электролиты, сывороточные компоненты, биологически активные вещества, ферменты и их ингибиторы, производится в респираторной зоне (альвеолах и дыхательных бронхиолах), где он принимает участие в очистке воздуха благодаря умеренным адгезивным свойствам. По мере дальнейшего продвижения секрета к нему присоединяется содержание бокаловидных клеток и серомукоидных желез, формирующих гель.

Гель состоит из гликопротеинов, формирующих фибрillлярную структуру, и способен перемещаться только после преодоления так называемого предела текучести, когда разрываются связанные между собой ригидные цепи. Соотношение геля и золя определяется активностью серозных и слизистых желез. Если преобладает активность серозных подслизистых желез, то образуется обильный секрет с низким содержанием гликопротеинов (бронхорея). При гиперплазии слизеобразующих клеток, сопровождающейся ростом их функциональной активности, содержание гликопротеинов повышается и, соответственно, увеличивается вязкость бронхиального секрета. Это препятствует отделению мокроты, что проявляется сухим, непродуктивным кашлем. При этом повышается адгезия патогенных микроорганизмов на слизистой оболочке респираторного тракта. Уменьшение содержания иммуноглобулинов снижает бактерицидные свойства бронхиального секрета. В результате нарушения дренажной функции бронхиального дерева ухудшается вентиляция дыхательных путей, снижается местный иммунитет, возрастает риск тяжелого течения воспалительного заболевания.

При лечении пациентов с кашлем важными направлениями терапии являются:

- улучшение дренажной функции бронхов;
- нормализация реологических свойств бронхиального секрета;
- восстановление мукоцилиарного клиренса.

Причиной кашля чаще всего является повышенная вязкость бронхиального секрета и сниженная активность мерцательного эпителия. Поэтому основная задача при лечении таких пациентов – разжижение мокроты и снижение ее адгезивности. Лечение следует начинать как можно скорее, желательно с первого дня появления кашля, поскольку облегчение отделения вязкого секрета позволит избежать обструкции дыхательных путей и уменьшит вероятность их колонизации микроорганизмами.

Дополнительные терапевтические эффекты муколитика ацетилцистеина

Кроме эффекта разжижения мокроты и облегчения ее выведения, ацетилцистеин обладает рядом дополнительных благоприятных эффектов. Некоторые из них хорошо изучены, другие требуют дополнительного подтверждения.

Выгодно отличает его от других муколитиков наличие *антиоксидантной активности*. Ацетилцистеин не только является предшественником важного компонента антиоксидантной защиты – глутатиона, который препятствует вредному воздействию свободнорадикального окисления при воспалении, но и сам способен связывать свободные радикалы. При воспалительных заболеваниях происходит повреждение легочной ткани из-за повышенной активности окислительных процессов, вызванной снижением содержания глутатиона в клетках и увеличением концентрации медиаторов воспаления. Ацетилцистеин выступает донором тиоловых групп, способствуя

росту внутриклеточной концентрации глутатиона, активирует антиоксидантную систему легких и прерывает реакции свободнорадикального окисления, характерные для воспалительных процессов.

Ацетилцистеину присущее также *антитоксическое действие*. Он также представляет собой специфический антидот при отравлении парацетамолом. Есть данные о высокой антитоксической эффективности ацетилцистеина при отравлении дихлорэтаном, токсинами бледной поганки, кадмием, ртутью.

Особенностью фармакодинамики ацетилцистеина является подавление апоптоза и естественного старения клеток, что обуславливает его *цитопротекторное действие*. Перспективными представляются исследования возможности применения ацетилцистеина в кардиологии, онкологии и других отраслях медицины.

Есть данные, свидетельствующие об *антипиредических свойствах* ацетилцистеина. У крыс с лихорадкой, развивающейся как на фоне введения бактериального липополисахарида (инфекционной), так и при индуцированном склеридаром асептическом абсцессе (асептической), предшествующее введение ацетилцистеина способствовало нормализации температуры.

Чрезвычайно важны *антиадгезивные свойства* ацетилцистеина. Доказано, что препарат препятствует образованию бактериальной биопленки на слизистой оболочке дыхательных путей, способствуя повышению эффективности антибиотикотерапии. Ацетилцистеин не только уменьшает адгезию некоторых возбудителей к слизистым оболочкам, но и способствует разрушению микробного внеклеточного матрикса, то есть является перспективным неантибактериальным компонентом терапии инфекций, при которых образуются биопленки.

Доказательства эффективности и безопасности ацетилцистеина

Иногда во врачебной среде высказываются сомнения по поводу наличия достаточной доказательной базы эффективности муколитических средств вообще и ацетилцистеина в частности. Обоснованы ли эти сомнения?

В настоящее время в Национальной медицинской библиотеке США представлено более 700 публикаций по рандомизированным клиническим исследованиям ацетилцистеина, что примерно в два раза больше, чем суммарный показатель для других основных муколитических препаратов (амброксола, бромгексина, карбоцистеина, дорназы-α). Высокий научно-практический интерес к ацетилцистеину во всем мире обусловлен не только его муколитической активностью, но наличием дополнительных терапевтически выгодных эффектов.

В 2013 году опубликован обновленный Кокрановский систематический обзор, посвященный оценке эффективности и безопасности ацетилцистеина и карбоцистеина при лечении острых инфекций верхних и нижних дыхательных путей у детей без хронических бронхолегочных заболеваний. Метаанализ включал данные клинических исследований

и системы фармаконадзора. Большая часть работ (6 рандомизированных контролируемых исследований с участием 497 больных) была посвящена оценке эффективности ацетилцистеина. Анализ продемонстрировал эффективность препаратов при лечении респираторных инфекций, в частности, достоверное сокращение продолжительности кашля у детей и положительное воздействие на качество жизни пациентов.

Применение отхаркивающих средств у детей, как известно, чревато развитием «синдрома заболачивания». Это наиболее характерно для препаратов растительного происхождения, которые значительно усиливают бронхорею и увеличивают объем мокроты на фоне неэффективного кашля. Поэтому назначение муколитиков, особенно детям, часто вызывает опасения по поводу развития подобных осложнений. Однако при использовании ацетилцистеина объем мокроты обычно увеличивается незначительно, поэтому вероятность развития синдрома «заболачивания легких» маловероятна.

В упоминавшемся уже Кокрановском систематическом обзоре были проанализированы безопасность ацетилцистеина и карбоцистеина по результатам 34 исследований с участием более 2000 пациентов. Анализ показал, что в целом профиль безопасности препаратов при использовании у детей является высоким. Возможность усиления бронхореи, и, следовательно, необходимость применять препараты с осторожностью, оговаривается лишь при использовании муколитиков у детей до 2 лет. Данные исследования, опубликованные в июне 2014, свидетельствуют об эффективности и безопасности применения ацетилцистеина в форме инъекций через небулайзер при лечении острого бронхиолита у детей в возрасте от 2 до 24 месяцев.

Таким образом, на сегодняшний день получены убедительные данные, подтверждающие высокую эффективность и хороший профиль безопасности ацетилцистеина при лечении респираторных заболеваний.

Одним из аспектов безопасности применения лекарственного средства является *учет взаимодействия с другими препаратами* и правильное назначение сопутствующей терапии, что предусматривает, в частности, избегание некоторых комбинаций лекарственных средств.

Комбинация ацетилцистеина с противокашлевыми препаратами может уменьшить выраженность кашлевого рефлекса, что может способствовать опасному накоплению мокроты, поэтому эти препараты не следует применять одновременно.

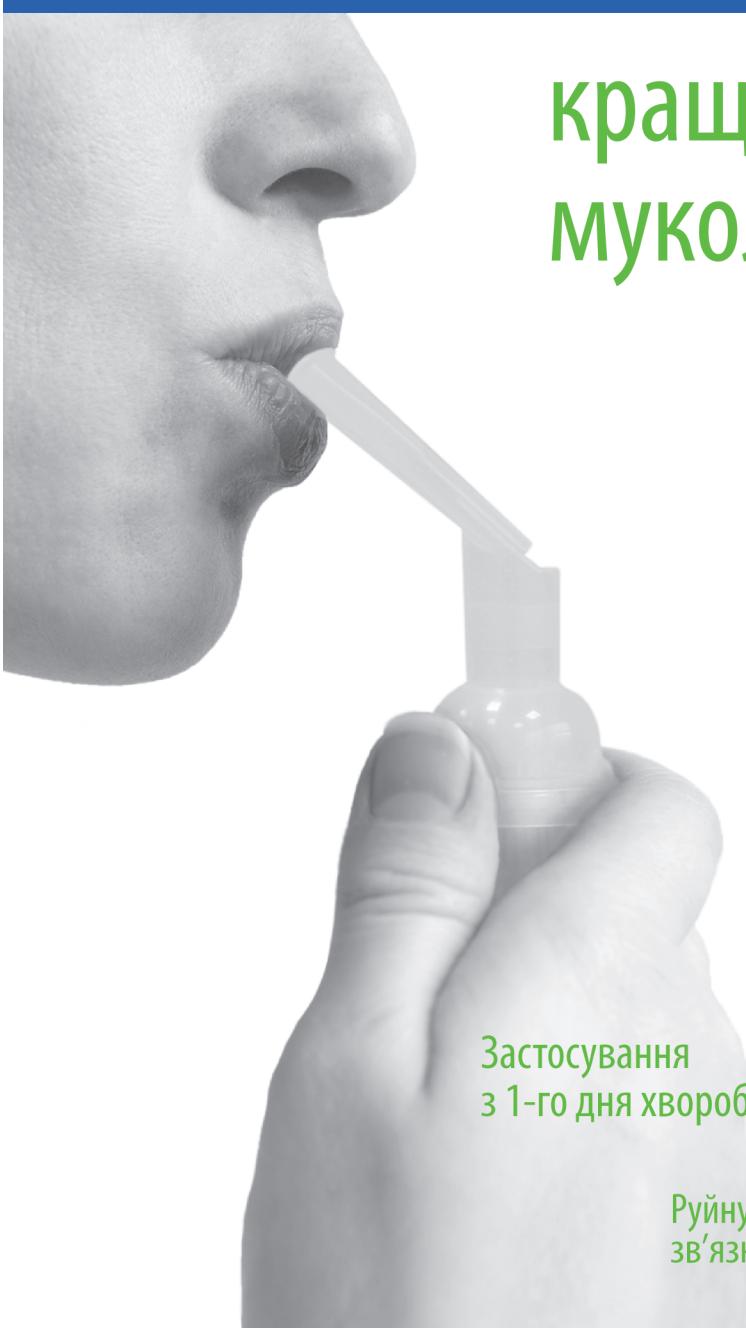
Часто возникающий вопрос при применении ацетилцистеина: можно ли применять этот препарат для комбинированной терапии с антибиотиками? Есть данные о том, что ацетилцистеин взаимодействует с антибиотиками, снижая их терапевтический эффект, что ставит под сомнение возможность и целесообразность их одновременного назначения.

Действительно, антибиотики для перорального применения могут взаимодействовать с тиоловой группой ацетилцистеина. Однако инактивация анти-

Інгаміст



кращий інгаляційний
муколітик прямої дії



Застосування
з 1-го дня хвороби



Руйнує дисульфідні
зв'язки мокротиння



биотиков при таком взаимодействии наблюдалась только в экспериментах *in vitro* при непосредственном смешивании препаратов. Проблема решается соблюдением режима приема лекарственных средств: интервал между приемом ацетилцистеина и антибиотиков должен составлять не менее 2 часов. Результаты исследований свидетельствуют, что комбинированная терапия ацетилцистеином и антибиотиками значительно ускоряет процесс выздоровления при инфекциях верхних дыхательных путей.

Важные моменты при использовании ацетилцистеина

Итак, о каких важных моментах следует помнить при назначении ацетилцистеина?

Как и при использовании любого лекарственного средства, при терапии ацетилцистеином необходимо придерживаться определенных правил.

- Ацетилцистеин, как и другие муколитики, рекомендуется принимать после еды. Это снижает риск нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта.

- Необходимо соблюдать режим назначения – последний прием ацетилцистеина должен быть не позднее 18 часов. При более позднем приеме препарата максимальное отхождение мокроты происходит вочные часы.

- Через 30-60 минут после приема ацетилцистеина необходимо обеспечить дренаж бронхиального дерева, сделать дыхательную гимнастику или массаж. Это правило особенно актуально при использовании препарата у маленьких детей, у которых кашлевой рефлекс еще недостаточно развит, а муколитический эффект достигается особенно быстро. При лечении ребенка необходимо объяснить родителям важность дренажа легких и научить их необходимым приемам.

- Ни в коем случае нельзя сочетать применение муколитика и средств, угнетающих кашлевой рефлекс. При необходимости совместного назначения ацетилцистеина и антибиотиков следует выдерживать как минимум 2-часовой интервал между приемом этих препаратов.

Ацетилцистеин по праву занимает важное место среди лекарственных препаратов для лечения острых и хронических воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Эффективность ацетилцистеина при лечении кашля обусловлена высокой муколитической активностью (разжижением и выведением из бронхов вязкой, трудноотделяемой мокроты) и рядом терапевтически выгодных дополнительных эффектов (антиоксидантное, противовоспалительное, антиадгезивное действие). Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о высоком профиле безопасности ацетилцистеина, что делает его препаратом выбора в лечении острых и хронических заболеваний дыхательных путей у пациентов всех возрастов.

Литература

1. Сергиенко О.М. Изучаем выбор современного потребителя. – Еженедельник Аптека, № 18 (839), 07.05.2012 г. – С. 10-11.
2. Денисова А.Р., Дронов И.А. Муколитический препарат ацетилцистеин в педиатрической практике: мифы и реальность. – Практика педиатра, декабрь, 2014. – С. 20-25. <http://medi.ru/doc/j01141220.htm>
3. Маев И.В., Бусарова Г.А. Муколитические средства в терапии хронической обструктивной болезни легких. – Лечащий врач. – № 1 (3). <http://www.lvrach.ru/2003/01/4530016/>
4. Как победить кашель: рекомендации клинического провизора. – Еженедельник Аптека. – № 907 (36), 16.09.2013.
5. Беседина М.В. Ацетилцистеин – новый «старый знакомый». – Практика педиатра, декабрь 2007, № 5. – с. 64-66.
6. Chalumeau M., Duijvestijn Y.C.M. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease (Review). 2013 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd. The Cochrane Library 2013, Issue 5. <http://www.thecochranelibrary.com>
7. Wrotek S., Jedrzejewski T., Potera-Kram E., Kozak W. Antipyretic activity of N-acetylcysteine. Journal of Physiology and Pharmacology. 2011; 62 (6): 669-675.
8. Naz F., Raza A.B., Ijaz I., Kazi M.Y. Effectiveness of nebulized N-acetylcysteine solution in children with acute bronchiolitis. J Coll Physicians Surg Pak. 2014; 24 (6): 408-11. doi: 06.2014/JCPSP.408411.
9. Kuzniar T.J., Morgenthaler T.I., Afessa B. et al. Chronic cough from the patient's perspective. Mayo Clin. Proc. 2007; 82 (1): 56-60.
10. Adams R.J., Appleton S.L., Wilson D.H. et al. Associations of physical and mental health problems with chronic cough in a representative population cohort. 2009; 5: 10.
11. Pintucci J.P., Corno S., Garotta M. Biofilms and infections of the upper respiratory tract. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2010; 14: 683-90.

Подготовила Наталія Купко



АНОНС

Науково-практична конференція «Проблеми коморбідної патології в клініці внутрішніх хвороб»

11 червня 2015 року, м. Херсон

Організатори:

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

61039, м. Харків, просп. Постишева, 2-а.

Тел.: (057) 370-61-79, 373-90-95.

Департамент охорони здоров'я Херсонської облдержадміністрації.

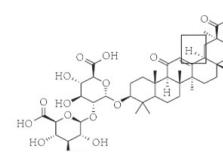
Глицирризиновая кислота в лечении заболеваний печени

Применение натуральных компонентов в терапии заболеваний, трудно поддающихся лечению – это новое направление в современной клинической медицине. При многих патологиях все чаще в качестве альтернативного лечения используются препараты натурального происхождения ввиду их удовлетворительной эффективности в клинической практике и низкой токсичности. Многие гепатопротекторы получены из растений, в том числе использующихся в традиционной китайской медицине. Примером такого препарата является глицирризиновая кислота (ГК).

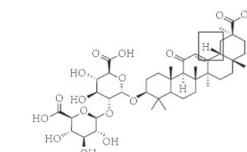
Одним из часто использующихся средств в китайской традиционной медицине является гансао – высушенные корни солодки таких видов, как *Glycyrrhiza uralensis*, *G. inflata* или *G. glabra*. Впервые средство гансао было описано еще в 200 г. до н. э. в книге «*Shen Nong Ben Cao Jing*» («Классический труд по траволечению»). В этом труде указывалось, что гансао может использоваться в качестве антидота к токсическим веществам и обезболивающего средства, а также при лечении различных других заболеваний. Гансао может дополнять другие лекарства для уменьшения токсичности и повышения эффективности лечения. При традиционном использовании гансао представляет собой отвар из высушенных корней и стеблей солодки. К лечебным свойствам гансао относятся противоартритный, противоаллергический, противовирусный, противогепатотоксический, противохолинергический, противоэстрогенный, противовоспалительный, противолейкемиегенный и противокарциогенный эффекты. Это средство широко используется при лечении острых и хронических поражений печени, вирусного гепатита, гепатостеатоза, фиброза печени, гепатомы, вирусного миокардита, псориаза, рака простаты и других заболеваний.

Химический состав гансао включает сапонины (в основном ГК, 3,63–13,06%), флавоноиды (1,5%), кумарин, алкалоиды, ситостерол и аминокислоты. Хорошо изучены такие компоненты гансао, как ГК (рис. 1) и глицирретовая (глицирретиновая) кислота (рис. 2). На основе ГК в Китае и Японии были созданы гепатопротекторные препараты. В процессе метаболизма в человеческом организме ГК может преобразовываться в глицирретовую кислоту. Фармакологические свойства последней такие же, как и у ГК. ГК, или глицирризин, является тритерпеновым гликозидом и состоит из одной молекулы 18β-глицирретовой кислоты и двух молекул глюкуроновой кислоты (18β-глицирретовая кислота-3-O-

β-D-глюкуронопиранозил-(1→2)-β-D-глюкуронид). Глицирризин – основное действующее вещество гансао, что было показано в экспериментальных и клинических исследованиях.



α-Глицирризиновая кислота



β-Глицирризиновая кислота

Рисунок 1. Химическая структура глицирризиновой кислоты ($C_{42}H_{61}O_{16}NH_4$)

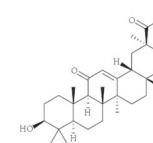


Рисунок 2. Химическая структура глицирретовой кислоты ($C_{30}H_{46}O_4$)

ГК существует в форме двух эпимеров: α-ГК и β-ГК (см. рис. 1). α-ГК образуется из β-ГК путем изомеризации. Следует отметить, что α- и β-изоформы отличаются только положением атома водорода в положении C18: соответственно являются транс- и цис-изомерами. Экспериментальные исследования показали, что после внутривенного введения концентрация α-ГК в печени и поджелудочной железе достоверно больше, чем концентрация β-ГК. В то же время концентрация α-ГК в других органах была такой же, как β-ГК, или ниже, и очень быстро уменьшалась. Это может указывать на то, что α-ГК обладает более выраженным протективным и противовоспалительным действием на печень, чем β-ГК.

В Китае и Японии ГК применяется уже более 20 лет в клинической практике при лечении пациентов с хроническими гепатитами. В клинических исследованиях также отмечена эффективность ГК при лечении других патологий. Кроме того, ГК широко используется в пищевой промышленности как подсластитель и ароматизатор.

Более всего применение ГК изучено при лечении заболеваний печени. ГК может улучшать клиническое состояние пациента, уменьшать выраженность стеатоза и некроза гепатоцитов, подавлять воспаление и развитие фиброза, а также способствовать регенера-

ции клеток. Благоприятные эффекты ГК отмечены и при других заболеваниях. Так, ГК используется при лечении патологии легких, почек, кишечника и спинного мозга. В исследованиях показана противовоспалительная активность ГК. ГК также способна подавлять повышение уровня глюкозы крови натощак и инсулина, улучшать толерантность к глюкозе. Кроме того, ГК может оказывать противовиабетическое влияние без побочных эффектов, хотя механизм такого воздействия не изучен. Количество побочных реакций, наблюдаемых при применении ГК, невелико. Поэтому ГК является средством, заслуживающим внимания при рассмотрении стратегии лечения заболеваний печени.

Механизмы действия ГК

Ингибирование апоптоза и некроза гепатоцитов

ГК осуществляет свое противовоспалительное и противоапоптическое действие путем супрессии TNF- α и каспазы-3. Фактор некроза опухолей α (TNF- α) – один из главных провоспалительных цитокинов, являющийся также ключевым медиатором в процессах апоптоза и некроза гепатоцитов, что было показано при изучении экспериментальной печеночной недостаточности. О роли этого цитокина в заболеваниях печени свидетельствуют также и клинические исследования. Так, например, концентрация TNF- α повышена у пациентов с хроническим гепатитом В и острым алкогольным гепатитом. Известно, что активация каспазы-3 является индикатором включения почти всех путей апоптоза. Таким образом, супрессивное воздействие на TNF- α и каспазу-3 является одним из механизмов, объясняющих гепатопротективный эффект ГК. Она существенно подавляет высвобождение цитохрома С в цитоплазму. Противовоспалительная активность ГК может быть связана с ингибированием активности миелопероксидазы и транслокации ядерного фактора кВ (NF-кВ) в ядро. ГК также повышает экспрессию ядерного антигена клеточной пролиферации, и это может свидетельствовать о способности ГК благоприятно влиять на поражение печени. Известно, что протеин B1 группы белков с высокой подвижностью (high-mobility group protein B1, HMGB-1), продуцируемый купферовскими клетками, является звеном в механизмах развития поражений печени, спровоцированных ишемией-реперфузией. Показано, что ГК может угнетать выработку HMGB-1 и предотвращать повреждения печени вследствие ишемии-реперфузии. Посредством такого механизма ГК также может ослаблять поражения спинного мозга, вызванные ишемией-реперфузией. Кроме того, ГК обладает свойством связывать свободные радикалы, чем может объясняться ее защитное действие на печень. Например, в экспериментальных исследованиях ГК предотвращала окислительный стресс, вызванный ацетатом свинца, путем связывания этого элемента. ГК также ослабляла воспаление и прогрессирование фиброза печени, вызванные конканавалином А. Это осуществлялось посредством ингибирования пролиферации Т-клеток

через такие сигнальные пути: N-терминалная киназа Jun (JNK); киназа, регулируемая внеклеточными сигналами (ERK), и фосфоинозитид-3-киназа (PI3К) / протеинкиназа В (АКТ).

Противовоспалительное действие и регуляция иммунных реакций

В экспериментальных исследованиях установлено, что ГК подавляет выработку интерлейкина (IL-6) и TNF- α , индуцируемую липидом А липополисахаридов. ГК подавляет индуцированную липидом А активацию NF-кВ в макрофагах, культивированных из клеток костного мозга, и клетках Ba/F3, экспрессирующих толл-подобный рецептор 4 (TLR4) / белок миелоидной дифференциации 2 (MD-2), CD14. ГК также подавляет митоген-активируемые протеиновые киназы, включая JNK, белок p38 и ERK в макрофагах из клеток костного мозга. Кроме того, ГК ингибитирует активацию NF- α В и продукцию IL-6, индуцируемую небактериальным лигандом TLR4. Под влиянием ГК формирование комплекса липополисахарид-TLR4/MD-2 ослабляется, что приводит к подавлению гомодимеризации TLR4. Таким образом, ГК модулирует образование комплекса TLR4/MD-2 на рецепторном уровне, приводя к супрессии сигнальных каскадов и выработки цитокинов, индуцированных липополисахаридом. Это свидетельствует о том, что ГК может ослаблять воспалительные реакции и модулировать врожденный иммунный ответ. Более того, ГК может предотвращать активацию сигнального трансдьюктора и активатора транскрипции 3 (STAT-3), снижать экспрессию молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и селектина Р, уменьшать образование полимера АДФ-рибоза и нитротирозина, а также снижать инфильтрацию полиморфноядерными нейтрофилами. Есть предположения, что широкий спектр противовоспалительной активности ГК обусловлен взаимодействием с липидным бислоем и, в свою очередь, ослаблением рецептор-опосредованных сигналов. ГК ингибирует лизический путь системы комплемента и может предотвращать повреждение ткани, вызванное мембраноатакующим комплексом. Таким образом, ГК может выступать мощным средством для подавления повреждения тканей, опосредуемого комплементом, при аутоиммунных и воспалительных заболеваниях. Посредством ингибирования продукции СС-хемокинового лиганда 2 периферическими мононуклеарами ГК может подавлять проявления противовоспалительного ответа, ассоциированного с синдромом системной воспалительной реакции. ГК также может угнетать противовоспалительные реакции, ассоциированные с оппортунистическими инфекциями, у пациентов с синдромом системной воспалительной реакции в критическом состоянии.

Противовирусное действие

Антivirusное действие ГК заключается в основном в ингибировании вирусной репликации и регуляции иммунных реакций. ГК влияет на такие клеточные сигнальные пути, как протеинкиназа С и казеинкиназа II, а также на такие факторы транскрипции, как активирующий белок 1 и NF-кВ. Мощное противовоспалительное действие ГК обуславливает ее

эффективность в лечении различных видов гепатита, например вирусного и неалкогольного гепатитов. Механизмом действия ГК при лечении вирусного гепатита С является дозозависимое ингибирование первичных непроцессированных частиц вируса гепатита С, а также подавление экспрессии или функции основного ядерного белка; при этом ГК и интерферон оказывают синергическое воздействие. Кроме того, ГК влияет на выработку и выделение желчи. ГК может повышать содержание глутатиона в печени, подавляя выделение глутатиона с желчью. Это осуществляется путем ингибирования MRP2 – эфлюксного переносчика в мембране гепатоцита, который переносит глутатион, LTC4, билирубин, метотрексат, глюкурониды, сульфаты и другие органические анионы из гепатоцита в желчные канальцы.

ГК способна усиливать некоторые иммунные функции, такие как продукция интерферона и активность натуральных киллеров, а также модулировать реакции роста лимфоцитов путем повышения выработки IL-2. В экспериментальных исследованиях на мышах показано, что введение ГК достоверно дозозависимо снижает в крови содержание IgE, IL-4, IL-5, IL-6, оксида азота, TNF- α и активность синтазы оксида азота. ГК также приводила к повышению уровня IgA, IgG, IgM, IL-2 и IL-12 в крови у мышей с аллергическим ринитом. ГК является мощным ингибитором клеток Gr-1+CD11+b. Эти клетки ответственны за многие патологические процессы и, в частности, дисфункцию клеток Т после серьезной травмы или значительного хирургического вмешательства, что приводит к повышенной восприимчивости к инфекциям. Угнетая функции этих клеток, ГК повышает содержание MBD-1 (белок группы дефензинов – пептидов, активных против многих микроорганизмов) и таким образом восстанавливает функции Т-клеток. У мышей с термическими повреждениями ГК регулирует ответ клеток Т, ассоциированный с ожогом, способствуя восстановлению выработки IL-12 и функционирования поврежденных клеток. ГК является также стимулятором поздней передачи сигнала лимфоцитам Т для выработки IL-2. Баланс между усиливающими и супрессирующими эффектами может зависеть от уровня стимуляции и клеточной стадии. Таким образом, это предопределяет количественные и качественные эффекты иммуномодулирующего воздействия ГК. При аллергическом рините ГК снижает в крови и слизистых оболочках носа активность антиоксидантных ферментов, выраженность перекисного окисления липидов, содержание глутатиона и IL-4 и усиливает продукцию интерферона γ , защищая таким образом слизистые оболочки от окислительного повреждения и улучшая активность иммунитета.

ГК может ингибировать репликацию некоторых вирусов, например вируса японского энцефалита 4 (семейство Flaviviridae), вируса, ассоцииированного с синдромом атипичной пневмонии, вируса гриппа H5N1. Ингибирование репликации и вирус-индукционной экспрессии генов, ответственных за развитие воспаления, заключается в подавлении выработки

реактивных соединений кислорода, спровоцированной вирусом, и уменьшении активации NF-кВ, JNK и p38 – редокс-чувствительных сигналов, ответственных за репликацию.

Противоопухолевое действие

Введение ГК приводило к повышению содержания цитохромов P450 (CYP) в печени. Эти белки, которые находятся в основном в печени и кишечнике, ответственны за метаболизм ксенобиотиков, включая пищевые токсины, канцерогены, мутагены и лекарственные препараты. Таким образом, влияя на CYP, ГК снижает вероятность развития неопластического процесса. ГК также оказывает защитное действие при окислительном стрессе, индуцированном афлатоксином. Протективный эффект обусловлен ее способностью ингибировать метаболическую активацию гепатоксина – ключевого фактора в патогенезе химически индуцированного канцерогенеза. Наночастицы О-оксикарбоксиметила хитозана, модифицированные ГК с разной степенью замещения, могут эффективно доставлять паклитаксел в клетки гепатоцеллюлярной карциномы. Такие модифицированные частицы способствуют накоплению паклитаксела в опухолевой ткани печени и целевой доставке паклитаксела в клетки гепатокарциномы, что приводить к значительному усилению цитотоксичности *in vitro* и противоопухолевой эффективности *in vivo*. У мышей с диэтилнитрозамин-индуцированной гепатоцеллюлярной карциномой ГК приводила к модуляции клеточной пролиферации и апоптозу, что может обуславливать подавление неопластического процесса. Таким образом, применение ГК может подавлять возникновение гепатоцеллюлярной карциномы.

Влияние на активность ферментов печени

В некоторых исследованиях показано повышение активности CYP3A под влиянием ГК. Поэтому при назначении ГК необходимо обращать внимание на другие лекарственные средства, катализируемые CYP3A (особенно с узким терапевтическим диапазоном, как, например, циклоспорин А), во избежание клинически значимых нежелательных последствий их взаимодействия. ГК может увеличивать время выведения из организма метотрексата и, соответственно, увеличивать выраженность его побочных эффектов. К побочным реакциям на метотрексат – препарат, используемый для химиотерапии при раковых заболеваниях, а также для лечения ревматоидного артрита и тяжелого псориаза, – относятся тошнота, рвота, диарея и гепатоксичность. Имеется одно сообщение о том, что комбинированное применение ГК и циостазола приводит к псевдоальдостеронизму, поэтому сопутствующее использование этих лекарств не рекомендуется. Еще в одном исследовании сообщалось о случае гипокалиемического рабдомиолиза вследствие хронической интоксикации ГК. Пероральный прием ГК может усугублять гипокалиемию у пациентов с хроническим злоупотреблением слабительными средствами, поэтому при гипокалиемии ГК следует использовать с осторожностью.

Функции ГК и ее производных представлены в **таблице 1**.

Таблица 1. Механизмы действия глицирризиновой кислоты и ее производных

Соединение	Механизм действия	Фармакологическая активность
Глицирризиновая кислота	<ul style="list-style-type: none"> Регуляция экспрессии факторов, связанных с воспалением Ингибирование репликации вирусной мРНК 	<ul style="list-style-type: none"> Противовоспалительная Противовирусная Ингибирование фиброза печени
Комбинированные таблетки, содержащие глицирризин	<ul style="list-style-type: none"> Регуляция экспрессии факторов, связанных с воспалением Благоприятное влияние на рост гепатоцитов Ингибирование репликации вирусной мРНК 	<ul style="list-style-type: none"> Улучшение функции печени Ослабление цитотоксических функций, реализуемых печеночными лимфоцитами Ингибирование каскада реакций, приводящих к апоптозу
Глицирретовая кислота	<ul style="list-style-type: none"> Регуляция экспрессии факторов, связанных с воспалением Ингибирование репликации вирусов Подавление экспрессии сенсибилизирующих факторов и фактора, ассоциированного с опухолью 	<ul style="list-style-type: none"> Противовоспалительная Противовирусная Противоаллергическая Подавление пролиферации опухолевых клеток
18β-Глицирретовая кислота	<ul style="list-style-type: none"> Регуляция экспрессии факторов, связанных с воспалением Ингибирование репликации вирусной мРНК 	<ul style="list-style-type: none"> Противовирусная Противовоспалительная
Глицирризинат диаммония	<ul style="list-style-type: none"> Регуляция экспрессии факторов, связанных с воспалением Регуляция окисления, связанного с ферментными реакциями 	<ul style="list-style-type: none"> Противовоспалительная Улучшение устойчивости к окислению и защита клеточных мембран Нейропротективный эффект
Глицирризинат калия	Регуляция экспрессии факторов, связанных с воспалением	Противовоспалительная

Производные ГК

Глицирретовая кислота обладает многими биологическими эффектами, включая противовоспалительный, противовирусный, противоаллергический и ингибирующий пролиферацию опухолей. Она стимулирует глюкозо-индукцию секреции инсулина в изолированных панкреатических островках. Введение глицирретовой кислоты повышает уровень инсулина в плазме и снижает уровень ферментов глюконеогенеза в печени. Кроме того, глицирретовая кислота сдерживает пролиферацию клеток опухолей кожи и рака молочной железы, а также индуцирует апоптоз раковых клеток, механизм которого может реализовываться через повышение уровня свободного Ca^{2+} в клетках. Глицирретовая кислота оказывает также противовоспалительный эффект, связанный с ингибированием полимераз, в частности ДНК-полимеразы λ , а также с подавлением образования TNF- α и активации NF- κ B.

18β-Глицирретовая кислота способна связывать HMGB-1 и препятствовать реализации его провоспалительных способностей, таким образом ингибируя зависимую от HMGB-1 активацию циклооксигеназы 2. Кроме того, 18β-глицирретовая кислота может влиять на реакции воспаления через ингибирование активации NF- κ B. Показана также антивирусная активность 18β-глицирретовой кислоты: она способна подавлять репликацию ротавирусов. Кроме того, это соединение может влиять на активность тирозина и меланогенез; устранять дисфункцию глутаматного транспорта, что реализуется, возможно, путем ингибирования протеинкиназы С.

Лекарственные препараты ГК

На фармацевтическом рынке Китая и Японии препараты ГК представлены уже много лет, и большин-

ство из них имеет большое значение для клинической практики. Изоглицирризинат магния применяется в форме инъекций и является эффективной и безопасной терапией хронических заболеваний печени. Также этот препарат способен замедлять прогрессирование фиброза легких. Глицирризинат диаммония (капсулы с кишечнорастворимой оболочкой и инъекции) используют для лечения острого и хронического гепатита, ассоциированного с повышенной активностью аланинаминотрансферазы. Комбинированный препарат, содержащий ГК, глицин и гидрохлорид L-цистеина, применяется для терапии хронических заболеваний печени. Этот препарат способен улучшать функции печени, обладает противовоспалительным, противоаллергическим, стероидоподобным, противокомплементарным и иммунорегулирующим эффектами.

В комбинации с матрином — алкалоидом, содержащимся в растениях рода софора — ГК может оказывать защитное действие на клетки печени, уменьшать гепатотоксичность и ингибировать фиброз печени, таким образом уменьшая выраженность этой патологии. Кроме того, упомянутая комбинация может оказывать положительный эффект при лечении нетяжелой апластической анемии.

Влияние препаратов ГК на заболевания печени

Как уже упоминалось выше, ГК имеет высокую эффективность и хороший профиль безопасности при лечении заболеваний печени. В таблице 2 приведены результаты некоторых клинических исследований по применению ГК и ее производных.

Другие фармакологические эффекты

ГК является эффективным средством в борьбе с гипергликемией и ассоциированными с ней осложнениями.

Таблица 2. Результаты клинических исследований по использованию ГК и ее производных

Диагноз	Симптомы (показания к назначению лечения)	п (группа лечения/контроль)	Доза и курса	Позитивный контроль	Эффективность	Побочные реакции	Источник
Глицирризин							
Острый аутоиммунный гепатит	Лихорадка, общее недомогание, утомляемость, тошнота, рвота и дискомфорт в правом верхнем квадранте живота	31/14	200 мг* + NaCl 100 мл, в/в, ежедневно, 4 недели	Глицирризин и кортикостероиды	Частота выздоровления была выше в группе ГК, чем в группе ГК + кортикоистероиды ($p = 0,035$)	Нет	S. Yasui et al., 2011
Хронический гепатит С	Признаки воспаления	374/129	200 мг, в/в, ежедневно, 52 недели	Плацебо	Доля пациентов со снижением активности АЛТ на $\geq 50\%$ была выше в группе, получающей ГК 5 раз в нед. (28,7%, $p < 0,0001$), и группе, получающей ГК 3 раза в нед. (29,0%, $p < 0,0001$) по сравнению с плацебо (7,0%)	Нет	M. P. Manns et al., 2012
Хронический гепатит С	Позитивные результаты тестов на РНК вируса гепатита С; повышенная активность АЛТ не менее чем в 1,5 раза; фиброз или цирроз печени	69/13	200 мг + NaCl 100 мл, в/в, 3-6 раз в нед., 4 недели	Плацебо	У пациентов, получающих ГК 3 или 6 раз в нед., активность АЛТ к концу лечения снизилась соответственно на 26 и 47% (для обеих групп $p < 0,001$ по сравнению с плацебо)	Нет	T.G. van Rossum et al., 2001
Хронический гепатит С, с положительным тестом на РНК вируса	Воспалительные проявления	453/109	200 мг + NaCl 100 мл, в/в, ежедневно 8 нед., затем 2-7 раз в нед. в течение 2-16 лет	Другой фитопрепарат	Риск развития гепатоцеллюлярной карциномы в течение ближайших 10 лет и 15 лет при приеме ГК (соответственно 7 и 12%) был ниже, чем при приеме другого растительного средства (12 и 25%)	Нет	Y. Araee et al., 1997
Гепатит С, рецистентный к лечению интерфероном	Проявления хронического гепатита	1249/796	200 мг + NaCl 100 мл, в/в, ежедневно, 0,1-14,5 года	Отсутствие лечения ГК	Общая частота карциногенеза в группе ГК и в группе без ГК составляла соответственно 13,3 и 26 в течение 5 лет; 21,5 и 35,5% в течение 10 лет ($p = 0,021$)	Повышение артериального давления, кожная сыпь без зуда	K. Ikeda et al., 2007

* Терапия в комбинации с преднизолоном (20-60 мг).
АЛТ – аланинаминотрансфераза.

нениями: гиперлипидемией, аномальной гистоархитектоникой разных органов и окислительным стрессом, включая гемоглобин-индукционные железо-опосредованные реакции свободных радикалов. Влияние ГК на изменения, ассоциированные с диабетом, почти сравнимы с эффектом глибенкламида (стандартного средства для коррекции гипергликемии). Это свидетельствует о потенциальных возможностях этого растительного препарата в предотвращении осложнений диабета. ГК регулирует почечную функцию путем влияния на аквапорины (каналы клеточной мембранны, ответственные за транспорт воды); у мышей с острой почечной недостаточностью на ранней стадии вследствие ишемии ГК ослабляла концентрационную способность почек и структурные повреждения почечных тканей. В качестве ингибитора реакций восстановления ГК уменьшает терапевтическую потерю метилпреднизолона, образующегося из метилпреднизолона-21-сульфата натрия, в толстой кишке, таким образом повышая терапевтический потенциал пролекарства при лечении воспалительного заболевания кишечника. Выявлен также защитный эффект ГК при повреждениях вследствие ультрафиолетового излучения. Поэтому ГК может быть потенциальным компонентом в составе препаратов для местного применения, употребляемых с целью предотвращения рака кожи. ГК существенно ослабляет выраженность симптомов бронхиальной астмы, ингибирует воспаление в легких и купирует острое повреждение легких. Помимо этого, ГК может прямо влиять на работоспособность сердца и играет роль в защите миокарда и венечных сосудов при кардиоваскулярных заболеваниях. ГК способна предотвращать повреждение тканей мозга, а также может рассматриваться в качестве потенциального средства при нейродегенеративных патологиях, ассоциированных с когнитивным дефицитом и воспалением

(болезнь Альцгеймера). ГК может быть полезным средством и в офтальмологии, поскольку она снижает глазную гипертензию. Также показано, что ГК улучшает устойчивость к инфекции *C. albicans* путем супрессии выработки цитокинов Т-хелперами 2 типа. ГК подавляет образование альтернативно активированных макрофагов (макрофаги M2-типа, M2M), стимулированное нейтрофилами. Регуляция нейтрофилами, ассоциированных с образованием M2M, может быть новой терапевтической стратегией при лечении некоторых тяжелых инфекций с образованием M2M.

Выводы

Глицирризиновая кислота является одним из основных химических компонентов солодки – растения, играющего важную роль в традиционной медицине на протяжении почти 2000 лет. Для более досконального изучения терапевтической эффективности и безопасности глицирризиновой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с другими веществами необходимы дальнейшие исследования. Тем не менее, в этом обзоре приведено немало данных, раскрывающих механизмы действия глицирризиновой кислоты *in vitro* и *in vivo*, а также показывающих эффективность в клинической практике препаратов, содержащих глицирризиновую кислоту. Имеющиеся на сегодня данные доказывают, что глицирризиновая кислота может модулировать различные патогенетические пути при заболеваниях печени. Это все свидетельствует о большом потенциале глицирризиновой кислоты при лечении поражений печени.

Реферативный обзор подготовила Наталья Ткаченко по материалам:

Li J.Y., Cao H.Y., Liu P., Cheng G.H., Sun M.Y. Glycyrrhizic acid in the treatment of liver diseases: literature review. Biomed Res Int. 2014; id 872139



АНОНС

Науково-практична конференція з міжнародною участю «Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроenterології»

18-19 червня 2015 року
м. Дніпропетровськ

Організатори:

ДУ «Інститут гастроenterології НАМН України». 49074, м. Дніпропетровськ, просп. ім. газети «Правда», 96. Тел.: (0562) 27-00-84, (098) 828-45-47. ВГО «Українська гастроenterологічна асоціація»



Ведение пациента с фибрилляцией предсердий

**Рекомендации Американской ассоциации сердца¹,
Американской кардиологической коллегии²,
Общества специалистов по сердечному ритму³ (март 2014 г.)**

Aмериканская кардиологическая коллегия (ACC) и Американская ассоциация сердца (AHA) сотрудничают в создании рекомендаций по лечению сердечно-сосудистых заболеваний с 1980 года и создали совместную рабочую группу ACC/AHA, занимающуюся разработкой, обновлением и пересмотром практических руководств. Для создания рекомендаций по ведению пациента с фибрилляцией предсердий (ФП) в качестве партнера было приглашено Общество специалистов по сердечному ритму (HRS).

При анализе данных, на основе которых разработаны рекомендации, рабочая группа использовала методологические подходы доказательной медицины. В соответствии с ними *класс рекомендации* является оценкой эффекта лечения с учетом соотношения рисков и преимуществ, а также доказательства и/или согласованности в отношении того, что данное лечение или процедура является или не является полезным/эффективным подходом, либо же в некоторых ситуациях может причинить вред. *Уровень доказательности* представляет собой оценку достоверности или точности лечебного эффекта.

Новым дополнением к этой методологии является разделение рекомендаций класса III с целью разграничить, определяет ли рекомендация «отсутствие пользы» или «вред» для пациента.

Лечебные предписания, сделанные в соответствии с этими рекомендациями, эффективны только при строгом следовании им. Поскольку отсутствие понимания пациентом важности лечения и приверженности к нему может негативно повлиять на результаты, врачи должны приложить все усилия для обеспечения активного участия пациента в соблюдении предписанных схем терапии и образа жизни. Кроме того, пациенты должны быть проинформированы о рисках, преимуществах, и

альтернативах для конкретного лечения и, по возможности, привлекаться к совместному принятию решений (особенно это касается рекомендаций класса IIa и IIb, для которых отношение выгода/риска может быть ниже).

Рекомендации во всех возможных случаях основаны на данных доказательной медицины, полученных за период с 2006 года по февраль 2014 года.

Клиническая оценка

Класс I

1. Для установления диагноза ФП рекомендуется получить данные электрокардиографического исследования. (Уровень доказательности C)⁴

Профилактика тромбоэмболии

Антитромботическая терапия, основанная на оценке рисков

Класс I

1. Пациенты с ФП должны получать индивидуализированную антитромботическую терапию, основанную на совместном принятии решений после обсуждения абсолютных и относительных рисков инсульта и кровотечения, а также предпочтений пациента. (C)

2. Выбор антитромботической терапии должен основываться на риске тромбоэмболии независимо от формы ФП: пароксизмальной, персистирующей или постоянной. (B)

3. У пациентов с неклапанной ФП для оценки риска инсульта рекомендуется использовать шкалу CHA₂DS₂-VASc⁵. (B)

4. Пациентам с ФП, имеющим механические клапаны сердца, рекомендован варфарин; целевое значение международного нормализованного отношения (МНО) для них (2,0-3,0 или 2,5-3,5) должно быть определено в зависимости от типа и расположения протеза. (B)

¹ American Heart Association.

² American College of Cardiology.

³ Heart Rhythm Society.

⁴ Далее по тексту в скобках указаны уровни доказательности рекомендаций

⁵ CHA₂DS₂-VASc является акронимом: Congestive heart failure – хроническая сердечная недостаточность, 1 балл; Hypertension – гипертоническая болезнь, 1 балл; Age – возраст старше 75 лет, 2 балла; Diabetes mellitus – сахарный диабет, 1 балл; Stroke – инсульт/транзиторная ишемическая атака/системный эмболизм в анамнезе, 2 балла; Vascular disease – поражение сосудов (инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз периферических артерий, атеросклероз аорты), 1 балл; Age – возраст 65-74 года, 1 балл; Sex category – пол (женский), 1 балл (прим. переводчика).

5. Пациентам с неклапанной ФП и перенесенным инсультом, транзиторной ишемической атакой или суммарным баллом по CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 рекомендованы пероральные антикоагулянты:

- варфарин (МНО 2,0-3,0) (A);
- дабигатран (B);
- ривароксабан (B);
- апиксабан (B).

6. У пациентов, получающих варфарин, МНО следует определять по крайней мере еженедельно в начале антитромботической терапии и ежемесячно при стабильной антикоагуляции (МНО в установленных пределах). (A)

7. Пациентам с неклапанной ФП, у которых варфарин не позволяет поддерживать терапевтический уровень МНО, рекомендуется использование прямого ингибитора тромбина или фактора Xa (дабигатрана, ривароксабана или апиксабана). (C)

8. Рекомендовано периодически повторно оценивать необходимость и выбор антитромботической терапии для переоценки рисков инсульта и кровотечения. (C)

9. Переходная терапия нефракционированным гепарином (НФГ) или низкомолекулярным гепарином (НМГ) рекомендована для пациентов с ФП при протезировании клапанов сердца, если необходимо прервать прием варфарина. Следует учитывать риск инсульта и кровотечения. (C)

10. У пациентов с ФП без механических клапанов сердца, которым для проведения вмешательств требуется прервать прием варфарина или антикоагулянтов нового поколения, при принятии решения о переходной терапии (НМГ или НФГ) следует учитывать риск инсульта и кровотечения, а также продолжительность периода без приема антикоагулянтов. (C)

11. Почечную функцию следует оценивать до начала приема прямого ингибитора тромбина или фактора Xa, а затем повторно оценивать по клиническим показаниям (по крайней мере раз в год). (B)

12. Для пациентов с трепетанием предсердий рекомендована антитромботическая терапия в соответствии с тем же профилем риска, что и при ФП. (C)

Класс IIa

1. Пациентам с неклапанной ФП и баллом по CHA₂DS₂-VASc, равным 0, целесообразно не назначать антитромботическую терапию. (B)

2. Пациентам с неклапанной ФП и баллом по CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 или терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН) (клиренс креатинина < 15 мл/мин), или находящимся на гемодиализе, целесообразно назначать варфарин перорально (МНО 2,0-3,0). (B)

Класс IIb

1. Пациентам с неклапанной ФП и баллом 1 по CHA₂DS₂-VASc можно не назначать антитромботическую терапию или рассмотреть возможность назначения пероральной антикоагуляции/аспирин. (C)

2. Для больных с неклапанной ФП и ХПН от умеренной до тяжелой (балл по CHA₂DS₂-VASc ≥ 2) можно рассмотреть схему лечения с уменьшенными дозами прямого ингибитора тромбина или фактора Xa (например, дабигатрана, ривароксабана или апиксабана), однако его безопасность и эффективность не установлены. (C)

3. У пациентов с ФП, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству, рассмотреть возможность использования непокрытых металлических стентов для сведения к минимуму продолжительности двойной антитромбоцитарной терапии. Антикоагуляция может быть прервана на время процедуры с целью уменьшить риск кровотечений в месте прокола периферических артерий. (C)

4. После коронарной реваскуляризации (чрескожной или хирургической) у пациентов с ФП и баллом по CHA₂DS₂-VASc ≥ 2, возможно, целесообразно использовать клопидогрель (в дозе 75 мг один раз в день) одновременно с пероральными антикоагулянтами, но без аспирина. (B)

Класс III: отсутствие пользы

1. Прямой ингибитор тромбина дабигатран и ингибитор фактора Xa ривароксабан не рекомендованы пациентам с ФП и терминальной стадией ХПН или находящимся на гемодиализе из-за отсутствия полученных в клинических испытаниях доказательств относительно баланса рисков и выгод. (C)

Класс III: вред

1. Прямой ингибитор тромбина дабигатран не должен использоваться у пациентов с ФП и механическим сердечным клапаном. (B)

Контроль частоты желудочковых сокращений (ЧЖС)

Класс I

1. Пациентам с пароксизмальной, персистирующей или постоянной ФП рекомендован контроль ЧЖС β-блокаторами (ББ) или недигидропиридиновыми антагонистами кальциевых каналов (НАКК). (B)

2. Пациентам без предвозбуждения в острой ситуации рекомендовано внутривенное (в/в) введение ББ или НАКК для урежения ЧЖС. Пациентам с гемодинамической нестабильностью показана электрическая кардиоверсия. (B)

3. У пациентов, испытывающих связанные с ФП симптомы в процессе деятельности, следует оценить адекватность контроля сердечного ритма при физической нагрузке и, при необходимости, откорректировать фармакотерапию для достижения физиологических значений ЧЖС. (C)

Класс IIa

1. Для симптоматического лечения ФП целесообразно контролировать частоту сердечных сокращений (ЧСС), которая в покое должна составлять < 80 уд./мин. (B)

2. В/в введение амиодарона может быть полезно для контроля ЧСС у пациентов без предвозбуждения в критическом состоянии. (B)

3. При неадекватной фармакотерапии, не обеспечивающей контроля ЧСС, целесообразна аблация атриовентрикулярного (АВ) узла с постоянной желудочковой стимуляцией. (В)

Класс IIb

1. Гибкая стратегия контроля ЧСС (< 110 уд./мин в покое) может быть разумна у бессимптомных пациентов с сохранившейся систолической функцией левого желудочка. (В)

2. Пероральный амиодарон может быть полезен для контроля ЧЖС при неэффективности других мер или противопоказаниях к ним. (С)

Класс III: вред

1. Аблацию АВ узла с постоянной желудочковой стимуляцией не следует применять для улучшения контроля ЧСС без предварительных попыток достичь контроля с помощью медикаментозных препаратов. (С)

2. НАКК не следует применять у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью (СН), поскольку это может привести к дальнейшему нарушению гемодинамики. (С)

3. Пациентам с предвозбуждением и ФП не следует назначать дигоксин, НАКК или в/в амиодарон, так как это может увеличить желудочковый ответ и привести к фибрилляции желудочеков. (В)

4. Дронедарон не должен применяться для контроля ЧСС у пациентов с постоянной ФП, поскольку это увеличивает риск комбинированной конечной точки (инфаркт, инфаркт миокарда, системная эмболия, сердечно-сосудистая смерть). (В)

Контроль синусового ритма

Профилактика тромбоэмболии

Класс I

1. Пациентам с ФП или трепетанием предсердий длительностью ≥ 48 ч или ФП неизвестной длительности рекомендован прием антикоагулянтов с варфарином (МНО 2,0-3,0) в течение не менее 3 недель до и 4 недель после кардиоверсии, проводимой для восстановления синусового ритма, независимо от балла по CHA₂DS₂-VASc и метода (электрическая или фармакологическая). (В)

2. Пациентам с ФП или трепетанием предсердий длительностью ≥ 48 ч или неизвестной длительности, которым требуется немедленная кардиоверсия из-за гемодинамической нестабильности, следует как можно раньше начинать прием антикоагулянтов и продолжать его в течение не менее 4 недель после кардиоверсии при отсутствии противопоказаний. (С)

3. Для пациентов с ФП или трепетанием предсердий длительностью < 48 ч и с высоким риском развития инсульта, в/в введение гепарина/НМГ или прямого ингибитора фактора Xa/тромбина рекомендуется как можно скорее до или сразу после кардиоверсии с последующей долгосрочной антикоагулянтной терапией. (С)

4. После кардиоверсии при ФП любой продолжительности решение о долгосрочной антикоагулянтной терапии следует принимать на основе профиля тромбоэмбологического риска. (С)

Класс IIa

1. Пациентам с ФП или трепетанием предсердий длительностью ≥ 48 ч или неизвестной длительности, не получавших терапию антикоагулянтами в предшествующие 3 недели, целесообразно выполнять перед кардиоверсией трансэзофагеальную эхокардиографию (ТЭЭхоКГ) и приступать к кардиоверсии при отсутствии тромбоза левого предсердия (ЛП), в том числе ушка ЛП, при условии достижения антикоагуляции до ТЭЭхоКГ и поддержания ее после кардиоверсии на протяжении по крайней мере 4 недель. (В)

2. Пациентам с ФП или трепетанием предсердий длительностью ≥ 48 ч или ФП неизвестной длительности целесообразно получать антикоагулянтную терапию дабигатраном, ривароксабаном или апиксабаном не менее 3 недель до и 4 недель после кардиоверсии. (С)

Класс IIb

1. Для пациентов с ФП или трепетанием предсердий длительностью < 48 ч с низким риском тромбоэмболии можно рассмотреть применение антикоагулянтов (в/в гепарин, НМГ или новые пероральные антикоагулянты) либо проведение кардиоверсии без антитромботической терапии; прием пероральных антикоагулянтов после кардиоверсии не требуется. (С)

Кардиоверсия постоянным током

Класс I

1. В рамках стратегии восстановления синусового ритма рекомендуется проведение кардиоверсии пациентам с ФП или трепетанием предсердий. Если кардиоверсия неуспешная, можно предпринять повторные попытки кардиоверсии постоянным током после коррекции расположения электродов, прилагаемого к ним давления или последующей антиаритмической фармакотерапии. (В)

2. Кардиоверсия рекомендуется, если быстрый желудочковый ответ при ФП или трепетании предсердий не реагирует в короткий срок на фармакотерапию, способствуя развитию длительной ишемии миокарда, гипотонии или СН. (С)

3. Кардиоверсия рекомендована пациентам с ФП/трепетанием предсердий и предвозбуждением, если тахикардия обусловлена гемодинамической нестабильностью. (С)

Класс IIa

1. Разумно выполнять повторные кардиоверсии у больных с постоянной ФП при условии, что синусовый ритм может быть поддержан в течение клинически значимого периода между процедурами кардиоверсии. Следует принимать во внимание тяжесть симптомов ФП и предпочтения пациента при разработке стратегии, требующей проведения нескольких кардиоверсий. (С)

Фармакологическая кардиоверсия

Класс I

1. Для фармакологической кардиоверсии ФП/трепетания предсердий применяют флекаинид, дофетилид, пропафенон и в/в ибутилид при отсутствии противопоказаний к выбранному препарату. (А)

Класс IIa

1. Для фармакологической кардиоверсии ФП целесообразно применять пероральный амиодарон. (A)

2. Обосновано применение пропафенона или флекаинида (подход «таблетка в кармане») в дополнение к ББ и НАКК для прекращения ФП вне лечебного учреждения, если безопасность такого лечения для пациента была подтверждена под контролем врача. (B)

Класс III: вред

1. Терапию дофетилидом не следует начинать вне лечебного учреждения из-за риска чрезмерного удлинения интервала QT, что может вызвать полиморфную желудочковую тахикардию (типа «пируэт»). (B)

Антиаритмические препараты для поддержания синусового ритма**Класс I**

1. Перед началом антиаритмической лекарственной терапии рекомендовано провести лечение обратимых заболеваний и состояний, способствующих развитию ФП. (C)

2. Пациентам с ФП для поддержания синусового ритма, в зависимости от основного заболевания сердца и сопутствующих заболеваний, рекомендованы такие антиаритмические препараты (A):

- амиодарон;
- дофетилид;
- дронедарон;
- флекаинид;
- пропафенон;
- сotalол.

3. Риски, связанные с терапией антиаритмическими препаратами, в том числе развитие проаритмии, следует оценить до начала терапии каждым из препаратов. (C)

4. Из-за потенциальной токсичности амиодарон следует использовать только после оценки рисков и если другие препараты неэффективны/противопоказаны. (C)

Класс IIa

1. Стратегия восстановления синусового ритма («rhythm control») при фармакологической терапии может быть полезна у пациентов с ФП для лечения кардиомиопатии, вызванной тахикардией. (C)

Класс IIb

1. Продолжение текущей антиаритмической фармакотерапии может быть целесообразным при редких, хорошо переносимых рецидивах ФП, если препарат способствовал снижению частоты или уменьшению проявлений симптомов ФП. (C)

Класс III: вред

1. Если ФП становится постоянной, не следует продолжать прием антиаритмических препаратов для восстановления синусового ритма (C), в том числе дронедарона. (B)

2. Дронедарон не должен использоваться для лечения ФП у пациентов с CH класса III и IV по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) или у больных с эпизодом декомпенсации CH в течение последних 4 недель. (B)

«Опережающая» терапия**Класс IIa**

1. Целесообразно применять ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатор рецепторов ангиотензина (БРА) для первичной профилактики при впервые выявленной ФП у пациентов с CH со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка. (B)

Класс IIb

1. Терапия ИАПФ или БРА может быть рассмотрена для первичной профилактики при впервые выявленной ФП у пациентов с артериальной гипертензией. (B)

2. Терапия статинами может быть целесообразна для первичной профилактики при впервые выявленной ФП после хирургического вмешательства на коронарных артериях. (A)

Класс III: отсутствие пользы

1. Терапия ИАПФ, БРА или статинами не полезна для первичной профилактики ФП у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний. (B)

Катетерная абляция ФП для поддержания синусового ритма**Класс I**

1. Катетерная абляция ФП эффективна при симптоматической пароксизмальной ФП, трудно поддающейся лечению, или при непереносимости по крайней мере одного антиаритмического препарата класса I или III, когда желательна стратегия восстановления синусового ритма. (A)

2. До рассмотрения возможности катетерной абляции ФП рекомендуется провести оценку процедурных рисков и исходов для конкретного пациента. (C)

Класс IIa

1. Проведение катетерной абляции ФП целесообразно для отдельных пациентов с симптоматической персистирующей ФП, трудно поддающейся лечению, или при непереносимости по крайней мере одного антиаритмического препарата класса I или III. (A)

2. У пациентов с рецидивами симптоматической пароксизмальной ФП применение катетерной абляции целесообразно в качестве начальной стратегии восстановления синусового ритма, до терапевтических исследований антиаритмических препаратов (после оценки процедурных рисков и исходов фармакотерапии и абляции). (B)

Класс IIb

1. Проведение катетерной абляции ФП может быть рассмотрено при симптоматической длительной (> 12 мес.) персистирующей ФП, трудно поддающейся лечению, или при непереносимости по крайней мере одного антиаритмического препарата класса I или III, когда желательна стратегия восстановления синусового ритма. (B)

2. Проведение катетерной абляции ФП может быть рассмотрено до начала антиаритмической лекарственной терапии препаратами I или III класса в случае симптоматической персистирующей ФП, когда желательна стратегия восстановления синусового ритма. (C)

Класс III: вред

1. Не следует проводить катетерную абляцию ФП пациентам, которые не могут получить антикоагулянтную терапию во время и после процедуры. (С)

2. Катетерная абляция ФП для восстановления синусового ритма не должна выполняться, если единственной целью является устранение необходимости приема антикоагулянтов. (С)

Хирургическая абляция (операция «лабиринт»)

Класс IIa

1. Проведение хирургической абляции целесообразно для отдельных пациентов с ФП, подвергающихся хирургическому вмешательству на сердце по другим показаниям. (С)

Класс IIb

1. Хирургическая процедура исключительно с целью абляции может быть целесообразной для отдельных пациентов с тяжелыми симптомами ФП при неэффективности других подходов к лечению. (В)

Особые группы пациентов и ФП

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМ)

Класс I

1. Антикоагуляция показана пациентам с ГКМ и ФП независимо от балла по CHA₂DS₂-VASc. (В)

Класс IIa

1. Антиаритмические препараты могут быть полезны для профилактики рецидивов ФП у пациентов с ГКМ. Целесообразно назначать амиодарон или дизопирамид в сочетании с ББ или НАКК. (С)

2. Катетерная абляция ФП может быть полезна пациентам с ГКМ, у которых желательно применение стратегии восстановления синусового ритма, при неэффективности или непереносимости антиаритмических препаратов. (В)

Класс IIb

1. Назначение сotalола, дофетилида и дронедарона может рассматриваться в рамках стратегии восстановления синусового ритма у пациентов с ГКМ. (С)

ФП, осложненная острым коронарным синдромом

Класс I

1. Срочная кардиоверсия постоянным током при первые возникшей ФП в случае острого коронарного синдрома (ОКС) рекомендуется для пациентов с гемодинамическими нарушениями, длительной ишемией или недостаточным контролем ЧЖС. (С)

2. В/в введение ББ рекомендуется для замедления быстрого желудочкового ответа на фибрилляцию предсердий у пациентов с ОКС, не имеющих проявлений СН, гемодинамической нестабильности или бронхоспазма. (С)

3. Пациентам с ОКС и фибрилляцией предсердий, имеющим балл по CHA₂DS₂-VASc ≥ 2, рекомендуется назначать антикоагулянты с варфарином при отсутствии противопоказаний. (С)

Класс IIb

1. Может быть рассмотрено назначение амиодарона или дигоксина для замедления быстрого же-

лудочкового ответа у пациентов с ОКС и ФП, связанными с тяжелой дисфункцией левого желудочка и СН или гемодинамической нестабильностью. (С)

2. Назначение НАКК для замедления быстрого желудочкового ответа у больных с ОКС и ФП возможно только при отсутствии выраженной СН или гемодинамической нестабильности. (С)

Гипертриеоз

Класс I

1. ББ рекомендованы для контроля желудочкового ритма у пациентов с ФП, осложненной тиреотоксикозом, при отсутствии противопоказаний. (С)

2. В условиях, при которых ББ не могут быть использованы, для контроля ЧЖС рекомендованы НАКК. (С)

Заболевания легких

Класс I

1. НАКК рекомендованы для контроля желудочкового ритма у пациентов с ФП и хроническим обструктивным заболеванием легких. (С)

2. Следует предпринять попытку провести кардиоверсию постоянным током у пациентов с заболеванием легких, которые становятся гемодинамически нестабильными вследствие впервые возникшей ФП. (С)

Синдромы Вольфа – Паркинсона – Уайта и предвозбуждения желудочков

Класс I

1. При гемодинамических нарушениях пациентам с ФП, синдромом Вольфа – Паркинсона – Уайта и быстрым желудочковым ответом рекомендовано срочное проведение кардиоверсии постоянным током. (С)

2. В/в введение прокаинамида или ибутилида для восстановления синусового ритма или замедления ЧЖС рекомендовано пациентам с ФП при предвозбуждении и быстрым желудочковым ответом, если у них нет гемодинамических нарушений. (С)

3. Катетерная абляция дополнительного проводящего пути рекомендована у пациентов с симптомами ФП и предвозбуждением, особенно если дополнительный проводящий путь имеет короткий рефрактерный период, делающий возможным быстрое антеградное проведение. (С)

Класс III: вред

1. Назначение амиодарона в/в; аденоцина, дигоксина (перорально или в/в) или НАКК (перорально или в/в) больным ФП с синдромом Вольфа – Паркинсона – Уайта и предвозбуждением потенциально опасно, поскольку эти препараты ускоряют ЧЖС. (В)

Сердечная недостаточность

Класс I

1. Контроль ЧСС в покое с использованием ББ или НАКК рекомендуется для пациентов с персистирующей или постоянной ФП и компенсированной СН с сохраненной ФВ (СНсФВ). (В)

2. При отсутствии предвозбуждения рекомендуется в/в введение ББ (или НАКК у пациентов с СНсФВ) для замедления желудочкового ответа на ФП в острой ситуации; у пациентов с выраженным



Національна академія медичних наук України

Міністерство охорони здоров'я України

Асоціація кардіологів України

Асоціація аритмологів України

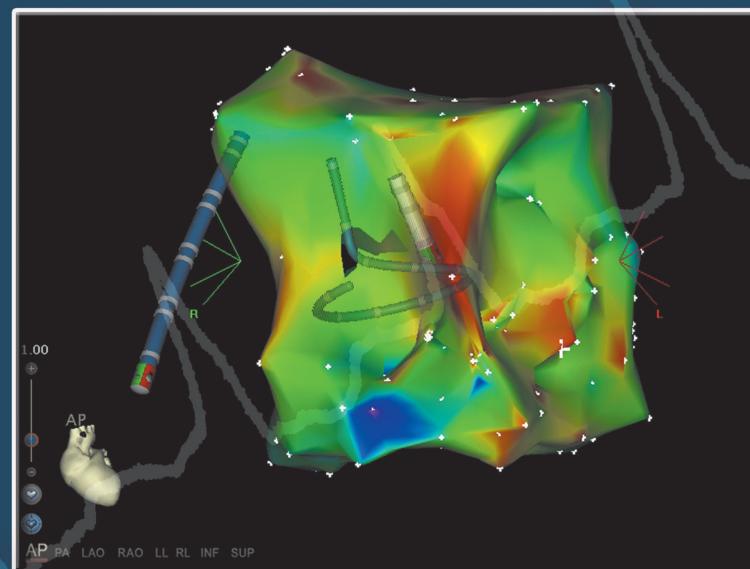
ДУ "Національний науковий центр

"Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска" НАМНУ



V науково-практична конференція Асоціації аритмологів України

19-20 травня 2015 року



Інформаційне повідомлення

Місце проведення:

Готель «Русь», м. Київ, вул. Госпітальна, 4

Оргкомітет:

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка

М.Д.Стражеска» НАМН України

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

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

застоем, гипотензией или СН со снижением ФВ левого желудочка – с осторожностью. (В)

3. При отсутствии предвозбуждения дигоксином или амиодароном в/в рекомендованы для контроля ЧСС в острой ситуации у пациентов с СН. (В)

4. Оценка контроля ЧСС во время физических упражнений и коррекция фармакотерапии с целью поддержания ЧСС в физиологическом диапазоне полезны для симптоматических пациентов в процессе жизнедеятельности. (С)

5. Дигоксин эффективно контролирует ЧСС в покое у пациентов с СН со сниженной фракцией выброса. (С)

Класс IIa

1. Сочетание дигоксина и ББ (или НАКК для пациентов с СНсФВ) целесообразно для контроля ЧСС в покое и при нагрузке у пациентов с фибрилляцией предсердий. (В)

2. Проведение абляции АВ узла с желудочковой стимуляцией целесообразно для контроля ЧСС, если фармакотерапия недостаточно эффективна или не переносится. (В)

3. Амиодарон в/в может быть полезен для контроля ЧСС у пациентов с ФП, если другие меры безрезультатны или противопоказаны. (С)

4. Для пациентов с ФП и быстрым желудочковым ответом, вызывающим (или предположительно вызывающим) развитие индуцированной тахикардии кардиомиопатии, целесообразно достижение контроля ЧЖС за счет блокады АВ узла или стратегии восстановления синусового ритма. (В)

5. Для пациентов с хронической СН, у которых симптомы ФП проявляются, несмотря на стратегию контроля ЧЖС, целесообразно использовать стратегию восстановления синусового ритма. (С)

Класс IIb

1. Применение перорального амиодарона может быть рассмотрено, если ЧСС в покое и при физической нагрузке не контролируется адекватно с помощью ББ (или НАКК у пациентов с СНсФВ) либо дигоксина, отдельно или в комбинации. (С)

2. Проведение абляции АВ узла можно рассмотреть при отсутствии контроля ЧЖС и подозрении на индуцированную тахикардию кардиомиопатии. (С)

Класс III: вред

1. Не следует проводить абляцию АВ узла для достижения контроля ЧЖС без фармакологического исследования. (С)

2. Не следует вводить пациентам с декомпенсированной сердечной недостаточностью НАКК (в/в), ББ (в/в) и дронедарон для контроля ЧЖС. (С)

Семейная (наследственная) ФП

Класс IIb

1. Целесообразно рассмотреть направление пациентов с ФП, члены семьи которых в нескольких поколениях страдали ФП, в центр специализированной медицинской помощи для генетического консультирования и тестирования. (С)

Назначения после проведения кардиохирургических и торакальных вмешательств

Класс I

1. Для лечения пациентов с ФП, развившейся после операции на сердце, рекомендованы ББ при отсутствии противопоказаний. (А)

2. При неэффективности ББ для достижения контроля ЧЖС у пациентов с послеоперационной фибрилляцией предсердий рекомендованы НАКК. (В)

Класс IIa

1. Предоперационное применение амиодарона снижает заболеваемость ФП у пациентов, перенесших операции на сердце, и целесообразно в качестве профилактической терапии при высоком риске развития послеоперационной ФП. (А)

2. При послеоперационной ФП обоснованным является восстановление синусового ритма фармакологически (ибутилид) или кардиоверсией постоянным током, как это рекомендовано для нехирургических пациентов. (В)

3. Целесообразно назначать антиаритмические препараты для поддержания синусового ритма у больных с рецидивирующими или резистентной послеоперационной ФП, как это рекомендовано для других пациентов с ФП. (В)

4. Оправдано назначение антитромботических препаратов пациентам с послеоперационной ФП, как это рекомендовано для нехирургических пациентов. (В)

5. При хорошо переносимой впервые развившейся послеоперационной ФП на фоне контроля ЧЖС и приема антикоагулянтов целесообразно провести кардиоверсию, если синусовый ритм не восстанавливается спонтанно в течение периода наблюдения. (С)

Класс IIb

1. Профилактическое назначение сotalола может быть рассмотрено для пациентов с риском развития ФП после кардиохирургического вмешательства. (В)

2. Назначение колхицина может быть рассмотрено для пациентов, перенесших операцию, с целью снижения вероятности развития ФП. (В)

Реферативный обзор подготовила Наталья Купко по материалам January C.T., Wann L.S., Alpert J.S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society (Circulation. 2014; 10)